

上海市第一人民医院眼科十余载耕耘获创新突破 高质量低成本眼科基因治疗未来可期

医学前沿



孙晓东与全国首例遗传性眼病基因治疗儿童患者在手术后一年的合影。

2020年,权威杂志Science提出未来医学的三大突破,即AI技术、细胞治疗、基因治疗是未来医学发展的重要方向。细胞与基因治疗是当前生物学领域的一项重大突破,为众多罕见病及一些常见病的患者带来了全新的希望。2017年12月,国际上首款基因治疗药物Luxturna(voretigene neparvovec-rzyl)获得批准,标志着基因治疗领域迈出了关键一步。

遗传性视网膜病变(IRD)是儿童及工作年龄人群发病致盲首位病因,发病率达1/3000,多为单基因遗传,遗传异质性强,致病基因多达300余种。眼科接诊的近20%的盲人是遗传性视网膜疾病导致的,过去没有很好的治疗方法,随着细胞和基因治疗越来越成熟,眼科疾病例如遗传性视网膜疾病、老年性黄斑病变以及遗传性或感染性角膜疾病等,未来都可以通过基因治疗的方法和技术,获得新的光明。

上海市第一人民医院副院长、眼科中心主任孙晓东教授带领眼科

团队,从零开始,建立遗传眼病诊断流程,成立国家眼部疾病罕见病诊疗中心、上海市基因治疗临床医学研究中心;建立上海市第一人民医院眼科基因检测报告解读中心,通过联合基因型和特定表型共分析,将基因检测阳性率提升至73%;在国内率先提出遗传眼病慢病管理,开展遗传眼病队列,已经完成入组先证者3998例。遗传眼病多为极低视力患者,传统的视力检查无法反应视功能残存情况,因此,孙晓东带领眼科团队制定新型视功能指标,建立遗传眼病特殊检查SOP共16项,规范低视力患者视功能检测,为临床试验提供新型终点指标。孙晓东团队在国内率先开展3项首例遗传性视网膜病变眼基因治疗,目前共开展近20项眼科基因治疗临床研究,牵头撰写了4项中国眼科基因治疗专家共识,为我国眼科基因治疗提供良好的规范和参考作用。

相较于国外,中国的基因治疗起步较晚,落后了近十年。然而,在过去的五年里,中国的科学家与医生们齐心协

力,奋起直追,虽然目前国内尚未有基因治疗药物获批,但已有大量基因治疗的临床试验在如火如荼地进行中。

基因治疗是一个非常大的话题,目前绝大部分的基因治疗是基因增补治疗,一般来说针对的是常染色体隐性遗传性视网膜疾病,通过AAV载体或者未来研发的其他新型载体(包括类病毒载体、纳米载体等),将目的基因片段导入到细胞内,然后让它在细胞内产生一个“活体工厂”,最终表达相应蛋白,弥补由于基因突变导致的蛋白功能缺失或者功能不全。

基因治疗方案的选择需依据病程的不同阶段。在病程的早中期,通常采用基因增补或基因编辑技术,旨在挽救那些尚存活的细胞。随着病程进入中晚期,特别是晚期,传统的基因增补或编辑可能已无法奏效,此时,光遗传学疗法、干细胞疗法等新型治疗手段便成为治疗选择。甚至在疾病的终末期,当这些疗法也无法施展时,还可以考虑采用如电子眼等创新方案。因此,针对疾病的不同阶段,需要灵活选择

治疗方案,并密切关注特定疾病的发展。如何选择合适、最优的治疗窗口期,是基因治疗疗效得以显现的关键,因此,了解遗传眼病的自然病程尤为关键。孙晓东带领团队,建立中国首个多中心遗传眼病队列,完成自然病程随访7年多,发现国人的自然病程特征,为研发针对中国患者的基因药物临床试验提供指导。

不过,目前和未来基因治疗还面临着以下挑战。首先,在临床过程当中,如何选择合适的病人,使用创新的临床试验评价指标来验证基因治疗药物的安全性和有效性,这是临床上一个比较重要的突破点。

其次,如何提高载体AAV对宿主的感染效率和靶向性,降低脱靶性,也是未来的一个重点研究方向。由于不同疾病病变的细胞是不一样的,所以针对不同细胞需要采用不同的AAV来精准地导入靶细胞。另外AAV仅可携带4.7kb左右的外源DNA片段,基因片段如果太大是没有办法采用AAV转运的,所以需要不断地开发更安全、更高效的载体。

再次,当前基因治疗花费高昂,如何生产出既安全又有效,患者可负担、企业可承担,高质量低成本的基因治疗,惠及更多患者,这可能需要研发企业、医院和患者共同努力。

中国基因治疗研发企业最近两三年迎头追赶,目前,国内正在开展的眼科疾病相关的基因治疗项目超过20项,涉及七八种位点,分别处于不同的临床阶段。其中,一些项目如RPE65突变相关的视网膜变性、结晶样脉络膜视网膜病变等已初步验证了安全性和有效性,并进入或即将进入三期临床试验阶段。同时,小分子药物的开发也在同步进行,为患者提供了更多选择。目前,国内多家机构正在开展多中心临床研究,未来会有更多研究成果惠及中国的眼底病患者。中国的眼科基因治疗研发“未来可期”,相信可以造福于更多眼科患者。文/陈洁琼

特色
医疗

打造糖尿病视网膜病变全程智慧管理模式

根据国际糖尿病联盟统计,我国糖尿病患病人数居世界第一,患者数量超过1.4亿。糖尿病的眼部并发症主要包括糖尿病视网膜病变、糖尿病性视神经病变、青光眼、白内障、糖尿病眼表疾病和屈光状态异常。其中,糖尿病视网膜病变是一种严重的、难逆转的致盲性眼病,是工作年龄人群首位盲因。糖尿病人群中糖尿病视网膜病变发病率高达34.6%。该疾病早期无症状,眼底损害隐匿,眼部体征缺乏有效辨识和干预;一旦进展到中晚期,眼科医生接诊的患者往往全身情况差、合并症多,其手术难度和围手术期安全成为巨大挑战。部分患者虽经治疗复明,但因基础疾病控制不佳,眼病再次恶化,治疗周期长、医疗花费大、治疗预后差。国家《“十四五”全国眼健康规划(2021-2025年)》曾指出,

推动糖尿病视网膜病变等眼底病的早发现、早诊断、早治疗,完善慢性眼病患者管理模式,降低疾病负担和致盲率。开展跨学科合作,建立眼科疾病医疗、预防、康复相结合工作机制,为患者提供筛查-诊断-治疗-随访连续型诊疗服务;推进大数据、人工智能、5G等新兴技术与眼科服务深度融合。

为解决上述难点问题,发挥综合性医院优势,上海市第一人民医院眼科与内分泌代谢科探索开展糖尿病眼病诊疗合作,组建糖尿病视网膜病变多学科(MDT)诊疗团队,眼底及视网膜科主任刘莹教授和内分泌代谢科主任王育璠教授领衔,共同制定标准化的眼部及全身代谢病评估和诊疗方案。开设了糖尿病视网膜病变MDT门诊,由眼科专家、内分泌专家、血糖管理专职护士和临床药

师联合看诊,实现门诊一站式多学科就诊,同步完成眼科及内分泌科诊疗、用药方案及胰岛素注射方法指导,提高患者就诊便捷性和满意度。团队还首创糖尿病眼病融合病房,收治急需眼科手术血糖控制不佳的患者,创新性地运用持续性血糖监测的信息化技术远程、实时管理糖尿病视网膜病变围手术期患者血糖波动情况,及时预警血糖危急值并干预;由内分泌代谢科综合评估患者全身状态,尽快纠正代谢紊乱,保证围手术期安全;眼科医生对患者精准进行眼部手术治疗,抢救视力。

与此同时,团队还自主研发多功能胰岛素笔,减少注射误差,保证医疗安全。两个学科各司其职,协作互助,共管共治,克服了传统的会诊式血糖管理的

不足,保障严重晚期糖尿病视网膜病变患者围手术期安全及远期代谢获益。一次住院,一站式服务,新模式开启全方位诊疗,最大程度减少DR视力损伤及致盲风险,延缓糖尿病全身并发症的进展。

通过以上工作探索,上海市第一人民医院已建立糖尿病视网膜病变全程智慧管理模式,将多学科协作与人工智能等信息技术融入糖尿病视网膜病变诊疗中,对早、中、晚期糖尿病视网膜病变患者实现全流程管理,减少致盲,使广大患者获益。今年7月正式成立了上海市第一人民医院糖尿病眼病中心,被复旦大学管理研究院授予“全院血糖多学科综合管理实践与指南——示范医院”。该糖尿病视网膜病变综合管理模式荣获了2024年“第十二届全国医院管理工具大会”课题研究型一等奖。文/沈胤忱