

本文引文格式:陈定国,林凤秋,李金玲,等. β -地中海贫血基因治疗的研究进展[J].
右江民族医学院学报,2026,48(1):123-127.

【医学综述】

β -地中海贫血基因治疗的研究进展

陈定国^{1,2},林凤秋²,李金玲²,梁燕秋³,许桂丹⁴

1. 广西玉林市第一人民医院输血科,广西 玉林 537000;
2. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
3. 广西玉林市第一人民医院泌尿外科,广西 玉林 537000;
4. 右江民族医学院附属医院医学检验科,广西 百色 533000

摘要: β -地中海贫血(简称 β -地贫)是由血红蛋白四聚体的 β -珠蛋白链合成减少或不能合成引起的单基因遗传性血液疾病。造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)被认为是根治 β -地贫的有效疗法之一,但由于配型困难以及供体来源的限制使得只有少部分患者能进行 HSCT。基于人体造血干细胞的基因治疗作为一种新兴疗法,为患者带来了新的希望, β -地贫的基因治疗策略主要有:利用慢病毒载体添加 β -珠蛋白基因、利用 CRISPR/Cas9 系统基因编辑技术精确纠正 HBB 基因的突变位点和利用 CRISPR/Cas9 系统基因编辑技术重新激活胎儿血红蛋白(HbF)的合成。本研究就以上 3 种基因治疗策略的进展和现状进行综述,并讨论当前 β -地贫基因治疗面临的挑战和未来发展方向。

关键词:地中海贫血;基因治疗;基因编辑;造血干细胞;移植

中图分类号:R556.61

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2026)01-0123-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.01.020

β -地中海贫血(简称 β -地贫)是全球最常见的单基因遗传性血红蛋白疾病,目前已经鉴定了近 300 多个 β -地贫等位基因, β -地贫是由于 β 基因突变导致 β -珠蛋白合成减少或不能合成, β -珠蛋白的量减少导致游离的 α -珠蛋白增多,游离的 α -珠蛋白附着于红细胞膜,破坏细胞膜的柔韧性和完整性,导致溶血和红细胞生成无效^[1-3]。临床数据表明 β -地贫的临床严重程度与 α -珠蛋白链和非 α -珠蛋白链之间的不平衡程度有关,降低 α -珠蛋白表达可改善 β -地贫病情^[3-4]。全球每年新生输血依赖型 β -地贫患者数约 26 000 名,其中高达 90% 的患者出生在低收入或中等收入国家^[5-6]。中国长江以南地区是 β -地贫高发区,特别是广东、广西和海南的 β -地贫携带率高达 20.0%,患病率及分子特征与周边地区及国内其他地区存在差异^[7-10]。目前输血治疗是大多数 β -地贫患者常用的临床治疗手段,但其需配合除铁治疗以避免铁过载而造成机体心脏、肝脏、内分泌器官等多个脏器损伤^[11]。目前,造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是一种能够彻底治愈 β -地贫的治疗方法^[12-13]。但是,

HSCT 过程复杂且面临移植植物抗宿主病、感染、肝静脉闭塞病等^[14]多种风险和挑战,且人类白细胞抗原匹配供体来源有限。近年来基因编辑工具的快速发展为基因治疗的推进提供了有力的技术支持,为基于基因治疗的自体造血干细胞移植提供了潜在治愈路径。本研究将重点对 β -地贫基因治疗的策略、现状、临床进展及未来挑战进行综述(见图 1)。

1 慢病毒载体基因添加

使用病毒载体(如慢病毒或腺相关病毒)能将正常的珠蛋白基因导入患者造血干细胞中,使其恢复正常合成珠蛋白的能力再将自体造血干细胞回输以纠正地贫患者因珠蛋白基因缺陷导致的血红蛋白合成异常^[15]。当前临床研究使用的慢病毒载体主要是从人类免疫缺陷病毒人工改造而来^[16]。MAGRIN E 等^[17]通过 HGB-205 试验使用慢病毒载体 BB305 体外转导自体 CD34⁺细胞的基因疗法使 4 例输血依赖型 β -地贫患者接受治疗后均不再需要输血,红细胞生成异常和铁过载情况也有所改善。HGB-205 试验及后续随访研究表明,该基因疗法在多数患者中有效且安全,输

基金项目:广西自然科学基金项目(2020GXNSFBA297047、2025GXNSFHA069255);右江民族医学院附属医院 2020 年度高层次人才科研项目(Y202011708)

第一作者:陈定国,在读硕士研究生,检验技师,研究方向:基因诊断与治疗,E-mail:ss19891110@163.com

通讯作者:许桂丹,博士,副主任技师,研究方向:基因诊断与治疗,E-mail:597900654@qq.com

血依赖型地中海贫血(transfusion dependent thalassemia, TDT)患者均实现输血独立,治疗过程中未观察到与药物相关的不良事件。OUYANG W J 等^[18]成功构建了临床级慢病毒载体 cLentiHBBT87Q,该载体可将 β -珠蛋白单体及成人血红蛋白四聚体的表达水平恢复至接近正常水平肿瘤发生风险极低,该研究填补了中国 TDT 患者基因治疗领域的空白,为解决供体稀缺问题,推动 β -地贫精准治疗提供了重要的实验依据。NUALKAEW T 等^[4]构建了一种新型病毒载体(LV β -sha2),该载体通过内含子嵌入的 miR30-shRNA 选择

性降低 α 2-珠蛋白 mRNA 表达水平(降低约 78%),减少 α 珠蛋白的合成,同时 β A-T87Q-珠蛋白基因表达水平与载体 BB305 相当,显著改善 α/β 链比例,减少毒性 α -珠蛋白聚集体,在相同载体拷贝数下,LV β -sha2 改善 α/β 比例的效果显著优于 BB305 且对多种基因型 β -地贫均表现出显著疗效,比 BB305 载体具有更广泛的适用性。这些结果表明,LV β -sha2 载体有可能为 β -地贫患者,提供一种更有效、更安全的基因治疗选择,但其临床潜力还需进一步验证。

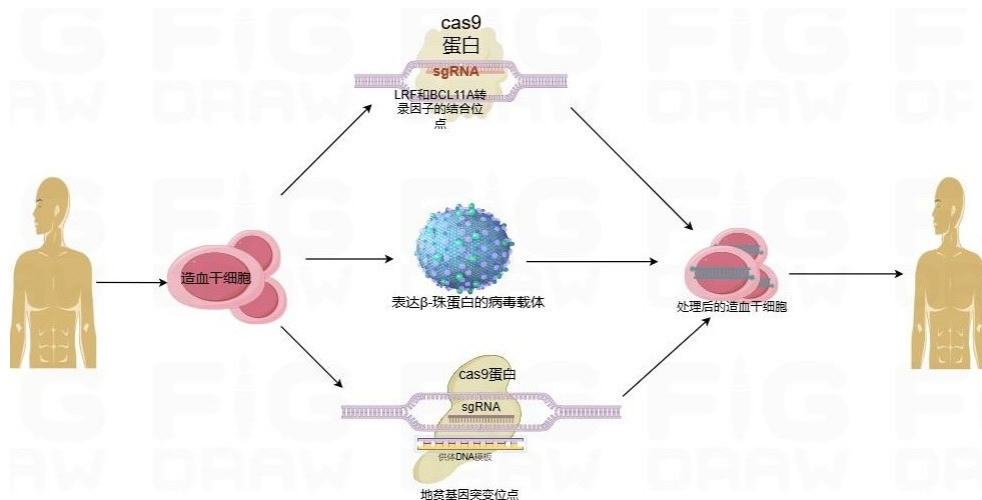


图 1 β -地贫的基因治疗策略

2022 年 8 月 17 日,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了由蓝鸟公司推出基于 BB305 慢病毒载体的 Betibeglogene autotemcel (Beti-cel) 基因疗法用于治疗需要定期输血的 β -地贫成人和儿童患者^[19](见表 1)。在一项临床试验中,有 23 例非 β 0/ β 0 基因型患者入组并接受 Beti-cel 治疗,中位随访 29.5 个月(范围 13.0~48.2 个月),22 例可评估患者中有 20 例实现了输血独立性,其中 7 例年龄 <12 岁的可评估患者中有 6 例实现了输血独立性,15 例年龄 >12 岁的可评估患者中 14 例实现输血独立,期间的平均血红蛋白水平为 11.7 g/dL。但有 4 例患者出现不良事件,研究者认为这些不良事件与 BB305 转导的 Beti-cel 相关或可能相

关,除 1 例血小板减少症外,所有不良事件均不严重,未观察到癌症病例^[20],尽管在现有的随访数据中未观察到插入性肿瘤的发生,但是该治疗产品从理论上依然存在这种风险,因此治疗后应终身监测插入性肿瘤的发生(尤其是血液系统恶性肿瘤)。Beti-cel 基因疗法能较高比例实现输血独立且疗效持久,但价格高昂,该疗法在欧洲首年的治疗费用高达 31.5 万欧元,且该疗法仅用于需定期输血的成人及儿童 β -地贫患者,对孕妇、哺乳期妇女、4 岁以下儿童、老年及肝肾功能受损者的安全性和有效性尚未明确^[21]。此外该药物是否足以使 β 0/ β 0 基因型地贫患者摆脱输血依赖还需进一步临床试验评估。

表 1 国际上已上市的治疗 β -地贫的基因产品

产品名称	适用人群	开发商	技术原理	获批情况
Zynteglo(Beti-cel, BB305)	≥ 12 岁非 β 0/ β 0 基因型的输血依赖型 β -地中海贫血患者	Bluebird Bio(美国)	采用慢病毒载体将表达 β -珠蛋白的基因导入患者造血干细胞	欧盟:2019 年(全球首个地贫基因疗法);美国:2022 年(FDA 批准);英国:2021 年。
Casgevy (Exa-cel)	≥ 12 岁所有基因型的输血依赖型 β -地中海贫血患者(包括 β 0/ β 0 纯合突变)	Vertex Pharmaceuticals 与 CRISPR Therapeutics (美国/瑞士)	采用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术重新激活 HbF 表达	英国:2023 年 11 月(全球首个 CRISPR 基因编辑疗法);美国:2024 年 1 月(FDA 批准);欧盟:2024 年 3 月。

2 基因编辑

CRISPR/Cas9 核酸酶系统的基因编辑技术可以被认为是纠正多种单基因疾病中遗传突变的最有应用前景的策略之一。CRISPR/Cas9 系统由 CRISPR 序列, Cas9 蛋白(一种核酸酶)和向导 RNA (sgRNA) 组成。向导 RNA 的靶向序列与目标 DNA 序列通过碱基互补配对结合, sgRNA 引导 Cas9 蛋白定位到目标 DNA 位点, 对目标 DNA 序列进行切割产生双链断裂 (DSB), 细胞启动同源定向修复 (homology-directed repair, HDR) 机制, 如果在细胞中提供了与断裂位点两侧序列同源的供体 DNA 模板, 细胞就可通过 HDR 机制进行修复, 按照供体模板的序列精确地修复 DNA 断裂处, 实现基因的定点插入、替换等编辑操作。DEVER D P 等^[22]首次证明 CRISPR/Cas9 联合 rAAV6 供体可在临床级造血干细胞中实现高效、精准的 HBB 基因靶向编辑, 通过早期富集策略获得超高纯度 (>90%) 的修正细胞, 并在体内外模型中验证了其长期造血重建及功能恢复能力, 为 β -血红蛋白病的治愈性疗法提供了直接路径。COSENZA L C 等^[23]首次提出了利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术将正常 β -珠蛋白基因序列整合到 β 039 基因突变患者的红系前体细胞基因组中, 成功纠正了 β 039 基因突变。实验后数据显示校正的基因组比例为 (4.6%~6.67%), 校正后的 β -珠蛋白和 HbA 生成显著增加, HbA 在总血红蛋白中的占比达 17.04%~28.75%, 且游离 α -珠蛋白链明显减少, 与未编辑的对照样品相比编辑后样品中的 β -珠蛋白水平增加了 7.1 倍。该研究虽存在基因编辑细胞比例低等局限, 但能有效提高 HbA 水平, 降低游离 α -珠蛋白链含量, 为 β -地贫基因治疗奠定基础。GABR H 等^[24]研究人员使用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术直接修复地贫患者造血干细胞中 IVS-1-110 突变, 使编辑后的细胞重新获得了野生型 HBB 基因序列。尽管该研究验证了 CRISPR/Cas9 的潜力, 但其临床应用仍需解决效率、长期安全性、递送系统进一步优化等诸多问题。此外还有研究团队利用 CRISPR-Cas9 编辑技术成功修复了同时存在 β 41-42(-TTCT) 突变和 HBA2 基因杂合 Westmead 突变 (C>G) 的诱导多能干细胞^[25], 这为遗传性血液疾病的治疗提供了极具潜力的自体细胞治疗策略。PAVANI G 等^[26]研究者采用联合治疗策先利用 CRISPR/Cas9 编辑技术切割 HBA2 基因位点, 再利用 AAV6 载体将 β AS3 转基因插入该位点利用内源性 HBA 启动子驱动 β -珠蛋白表达, 成功减少 α -珠蛋白表达, 减轻 α 链过剩, 同时恢复 β -珠蛋白链的合成, 明显改善 α/β 珠蛋白失衡, 这一策略为 β -地贫的基因治疗提供了新思路。

3 胎儿血红蛋白 (HbF) 合成的再激活

HbF 是胎儿期主要的血红蛋白, 由 2 条 α -珠蛋白链和 2 条 γ -珠蛋白链组成, γ -珠蛋白水平的升高可替代缺失的 β -珠蛋白, 减轻 α -链过剩从而改善 β -地贫的珠蛋白链失衡, HbF 水平升高可改善 β -地贫的病情^[27-29]。LRF 和 BCL11A 是抑制 HbF 表达的转录因子, 二者通过不同机制抑制 γ -珠蛋白表达, 特异性地破坏 LRF 和 BCL11A 转录因子的结合位点, 解除这些转录因子对 γ -珠蛋白基因的抑制作用能重新激活 HbF 的表达, 该研究为治疗血红蛋白病提供了潜在治疗靶点^[30-34]。FRANGOUL H 等^[35]使用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术对来自 β -地贫患者的 CD34⁺ 造血干/祖细胞进行编辑, 靶向沉默 BCL11A 基因的红系特异性增强子区域, 成功恢复 γ -珠蛋白合成, 重新激活 HbF 的产生, 使 1 例 19 岁输血依赖型 β -地贫女性患者治疗后 HbF 细胞表达增加, 血红蛋白水平恢复正常, 摆脱输血依赖。LIAO J 等^[36]通过 CRISPR-cas9 沉默 BCL11A 增强子的基因编辑策略使基因型为 β^0/β^0 和 β^+/β^+ 两名患者均在治疗后实现了输血独立, 输血量从治疗前的每年数十单位降至零单位, 且疗效持续至少 18 个月。治疗后 HbF 成为血红蛋白的主要成分 (占比 99% 以上), 完全替代了因 β -珠蛋白缺失导致有缺陷的 HbA, 从而纠正贫血。这表明基于 CRISPR-cas9 沉默 BCL11A 增强子基因编辑策略甚至可以使最严重的 β^0/β^0 地贫患者的病情得到改善。尽管本研究中的 2 例患者都成功诱导了 γ -珠蛋白表达并摆脱了输血依赖, 但仍需更大样本量和更长随访时间验证长期疗效和安全性。有研究团队采用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术纠正 β 039-珠蛋白基因突变恢复 HbA 的合成同时利用雷帕霉素诱导 HbF 的产生, 以实现 HbA 和 HbF 的共表达, 从而改善患者的临床症状^[23, 37]。这些结果表明基因编辑与 HbF 诱导相结合的治疗方法在 β -地贫治疗中具有潜在的应用价值。

Exagamglogene Autotemcel (简称 Exa-cel) 是采用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术编辑自体 CD34⁺ 造血干/祖细胞中 BCL11A 的红细胞特异性增强子区来重新激活 HbF 合成的药物, 于 2023 年 11 月 16 日在 UK 获得首次批准用于治疗年龄 ≥ 12 岁适合进行 HSCT 但无法获得与之相匹配的相关 HSCT 供体的输血依赖型 β -地贫患者, 成为全球首款 CRISPR 基因疗法获批药物, USA 也在对用于治疗 β -地贫的 Exa-cel 进行监管评估^[38-39] (见表 1)。有 52 例输血依赖型 β -地贫患者接受了 Exa-cel 治疗, 并被纳入一项预先指定的中期分析, 中位随访时间为 20.4 个月 (范围 2.1~48.1 个月)。在 35 例有足够随访数据的可评估患者中, 32 例 (91%) 实现了输血独立性, 平均输血独立持续时间为 22.5 个

月。输血独立期间患者的平均总血红蛋白水平为 13.1 g/dL, HbF 平均水平为 11.9 g/dL, 且 HbF 具有广泛的细胞分布 ($\geq 94\%$ 的红细胞), 患者铁过载指标也得到了改善, 无效红细胞生成减少。虽然期间出现一些不良事件, 但无死亡或无癌症发生^[40]。

4 总结与展望

β -地贫的基因治疗近年来取得了重大进展, 慢病毒载体能将具有完整功能的 β -血红蛋白基因整合到宿主细胞基因组使细胞恢复合成正常珠蛋白的能力, 许多研究人员通过这种策略使多数非 $\beta 0/\beta 0$ 基因型地贫患者摆脱输血依赖, 但目前该方法仍然面临一些挑战, 如: 长期疗效、安全性以及对 $\beta 0/\beta 0$ 基因型地贫患者疗效不理想。基因编辑疗法利用 CRISPR/Cas9 系统激活患者造血干细胞的 HDR 机制将突变基因序列替换为正常基因序列, 精确纠正 HBB 基因的突变位点使其恢复正常合成 β -血红蛋白链的功能, 以及利用 CRISPR/Cas9 系统编辑抑制 HbF 表达的转录因子 LRF、BCL11A, 从而重新激活 HbF 生成, 这两种基因编辑治疗策略在临床试验中均展现出良好疗效, 采用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术靶向沉默 BCL11A 基因的红系特异性增强子区域的策略甚至可以使最严重的 $\beta 0/\beta 0$ 地贫患者的病情得到改善。然而, 目前基因治疗也面临挑战。一方面, 基因治疗技术本身存在脱靶效应等安全性风险, 尽管现有研究在不断优化技术以降低风险, 但仍需长期、大量临床研究来确证安全性。另一方面, 基因治疗成本高昂, 这使得大多数患者难以承受, 限制了其广泛应用。随着研究深入, 基因编辑技术持续优化, 其精准性与安全性不断提升, 更多高效治疗靶点被发现, 推动更多疗效更理想的基因治疗产品获批上市、覆盖更广患者群体, 基因治疗有望在临床普及, 成为 β -地贫的常规治疗手段。

参考文献:

[1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国输血依赖型 β 地中海贫血诊断与治疗指南(2022 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11): 889-896.

[2] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. β -地中海贫血的临床实践指南 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 243-251.

[3] KHAN I, SHAIKH H. Beta Thalassemia Major (Cooley Anemia) [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025: 5-100.

[4] NUALKAEW T, SII-FELICE K, GIORGI M, et al. Coordinated β -globin expression and $\alpha 2$ -globin reduction in a multiplex lentiviral gene therapy vector for β -thalassemia [J]. Mol Ther, 2021, 29(9): 2841-2853.

[5] SHAH F T, SAYANI F, TROMPETER S, et al. Challen-

ges of blood transfusions in β -thalassemia [J]. Blood Rev, 2019, 37: 100588.

[6] HOKLAND P, DAAR S, KHAIR W, et al. Thalassaemia-a global view [J]. Br J Haematol, 2023, 201(2): 199-214.

[7] MA Z Z, FAN S S, LIU J, et al. Molecular characterization of hemoglobinopathies and thalassemias in northern Guangdong Province, China [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(45): e27713.

[8] 郭晓璐, 吴亚敏, 张艳亮. 昆明地区 β 地中海贫血基因检测结果及红细胞参数特点分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2025, 33(2): 481-485.

[9] 潘廷将, 陆增辉, 覃颖颖, 等. 百色市重型地中海贫血患儿治疗依从性影响因素调查 [J]. 右江民族医学院学报, 2024, 46(2): 215-220.

[10] 韦桂源, 赵凯丽, 农明, 等. 基于医院-社区-家庭三元联动管理模式在重型地中海贫血患儿父母创伤后成长中的影响研究 [J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(6): 962-965, 969.

[11] 梁丽芳, 黄秀宁, 李东明, 等. 广西河池地区地中海贫血基因突变类型及民族分布特征分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2024, 32(4): 1191-1196.

[12] ABOOBACKER F N, DIXIT G, LAKSHMI K M, et al. Outcome of iron reduction therapy in ex-thalassemics [J]. PLoS One, 2021, 16(1): e0238793.

[13] DE AVILA C, MARTINEZ P A, SENDI P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease and thalassemia major: a national database study [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2024, 41(7): 489-503.

[14] KLOEHN J, BRODT G, ERNST J, et al. Analysis of risk factors for hepatic sinusoidal obstruction syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148(6): 1447-1455.

[15] 于榛, 全帅, 白玥, 等. 优化第三代慢病毒载体稳定表达 β -珠蛋白治疗 β -地中海贫血的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(3): 844-850.

[16] YU F H, HUANG K J, WANG C T. HIV-1 mutant assembly, processing and infectivity expresses pol independent of gag [J]. Viruses, 2020, 12(1): 54.

[17] MAGRIN E, SEMERARO M, HEBERT N, et al. Long-term outcomes of lentiviral gene therapy for the β -hemoglobinopathies: the HGB-205 trial [J]. Nat Med, 2022, 28(1): 81-88.

[18] OUYANG W J, DONG G Y, ZHAO W H, et al. Restoration of β -globin expression with optimally designed lentiviral vector for β -thalassemia treatment in Chinese patients [J]. Hum Gene Ther, 2021, 32(9/10): 481-494.

[19] ALI ASGHAR A, KHABIR Y, HASHMI M R. Zynteglo: Betibeglogene autotemcel-An innovative therapy for β -thalassemia patients [J]. Ann Med Surg, 2022, 82: 104624.

- [20] LOCATELLI F, THOMPSON A A, KWIATKOWSKI J L, et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy for non- β^0/β^0 genotype β -thalassemia[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(5):415-427.
- [21] 曹静, 唐喆, 帅维维. 全球首个用于输血依赖的 β -地中海贫血的基因疗法 Zynteglo[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(20):2029-2033.
- [22] DEVER D P, BAK R O, REINISCH A, et al. CRISPR/Cas9 β -globin gene targeting in human haematopoietic stem cells[J]. *Nature*, 2016, 539(7629):384-389.
- [23] COSENZA L C, GASPARELLO J, ROMANINI N, et al. Efficient CRISPR-Cas9-based genome editing of β -globin gene on erythroid cells from homozygous β^0/β^0 -thalassemia patients[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021, 21:507-523.
- [24] GABR H, EL GHAMRAWY M K, ALMAEEN A H, et al. CRISPR-mediated gene modification of hematopoietic stem cells with beta-thalassemia IVS-1-110 mutation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):390.
- [25] LI L L, YI H Y, LIU Z, et al. Genetic correction of concurrent α - and β -thalassemia patient-derived pluripotent stem cells by the CRISPR-Cas9 technology[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):102.
- [26] PAVANI G, FABIANO A, LAURENT M, et al. Correction of β -thalassemia by CRISPR/Cas9 editing of the α -globin locus in human hematopoietic stem cells[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(5):1137-1153.
- [27] DEMIRCI S, LEONARD A, TISDALE J F. Genome editing strategies for fetal hemoglobin induction in beta-hemoglobinopathies[J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(R1):R100-R106.
- [28] HAN Y Y, TAN X Y, JIN T T, et al. CRISPR/Cas9-based multiplex genome editing of BCL11A and HBG efficiently induces fetal hemoglobin expression[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 918:174788.
- [29] HAN W Y, QIU H Y, SUN S W, et al. Base editing of the HBG promoter induces potent fetal hemoglobin expression with no detectable off-target mutations in human HSCs[J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(12):1624-1639. e8.
- [30] WONGBORISUTH C, INNACHAI P, SAISAWANG C, et al. Disrupting ZBTB7A or BCL11A binding sites reactivates fetal hemoglobin in erythroblasts from healthy and β^0 -thalassemia/HbE individuals[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):25580.
- [31] ZHENG G, ORKIN S H. Transcriptional repressor BCL11A in erythroid cells[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2024, 1459:199-215.
- [32] MAHMOUD AHMED N H, LAI M I. The novel role of the B-cell lymphoma/leukemia 11A (BCL11A) gene in β -thalassaemia treatment[J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2023, 22(4):226-236.
- [33] CHONDROU V, SHAUKAT A N, PSARIAS G, et al. LRF promotes indirectly advantageous chromatin conformation via BGLT3-lncRNA expression and switch from fetal to adult hemoglobin[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13):7025.
- [34] MAROOFI N, MALEKI M S M, TAHMASEBI M, et al. Detection of CRISPR/Cas9-mediated fetal hemoglobin reactivation in erythroblasts derived from cord blood-hematopoietic stem cells[J]. *Mol Biotechnol*, 2025, 67(4):1695-1706.
- [35] FRANGOUL H, ALTSHULER D, DOMENICA CAPPELLINI M, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(3):252-260.
- [36] FU B, LIAO J Y, CHEN S H, et al. CRISPR-Cas9-mediated gene editing of the BCL11A enhancer for pediatric β^0/β^0 transfusion-dependent β -thalassemia[J]. *Nat Med*, 2022, 28(8):1573-1580.
- [37] COSENZA L C, ZUCCATO C, ZURLO M, et al. Co-treatment of erythroid cells from β -thalassemia patients with CRISPR-Cas9-based β^0/β^0 -globin gene editing and induction of fetal hemoglobin[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(10):1727.
- [38] WONG C. UK first to approve CRISPR treatment for diseases: what you need to know[J]. *Nature*, 2023, 623(7988):676-677.
- [39] HOY S M. Exagamglogene autotemcel: first approval[J]. *Mol Diagn Ther*, 2024, 28(2):133-139.
- [40] 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.

收稿日期:2025-08-03;修回日期:2025-10-11

(本文编辑 覃黎黎)