

# 基因编辑婴儿事件——来自技术、法律、伦理的反思

于敏<sup>1</sup> 徐蕾<sup>1</sup> 张天啸<sup>2</sup> 文华<sup>1</sup> 杨瑾<sup>1</sup>

(1 西安交通大学医院预防保健科,陕西 西安 710049; 2 西安交通大学医学部公共卫生系)

**[摘要]** 近年来基因编辑技术的快速发展为基因功能、疾病易感基因等研究提供了技术支持,使得一些过去难以攻克的疾病,特别是遗传性疾病取得了大量研究成果,似乎也让人们看到了基因治疗领域的广阔前景。但基因编辑婴儿事件的发生,让生物医学、医学伦理、法律界开始思考基因编辑研究的目的和界限,基因编辑研究是否可以临床转化,因此临床基因治疗面临着巨大的挑战。本文就此展开讨论,以探讨基因编辑技术的临床应用前景和生物技术研究领域的界限。

**[关键词]** 基因编辑;基因治疗;遗传性疾病;先天性;伦理学;医学;综述

**[中图分类号]** Q-33;R394;R-052

**[文献标志码]** A

随着生物技术的发展,一方面大量的基因功能和疾病易感基因更加明确,另一方面基因编辑技术也在不断进步完善,更加精准高效,让人们看到了基因编辑技术临床应用的曙光,尤其对一些难以攻克的疾病及遗传性疾病的控制获得很大的社会效益。但是,基因生物技术研究领域的界限止于何处?能否对生殖细胞或胚胎干细胞进行基因编辑?基因编辑研究能否临床转化?基因治疗中面临的挑战有哪些?这其中存在很多争议,如基因编辑的脱靶问题及其他潜在风险的防控,存在的法律问题以及伦理学问题等,本文将结合基因编辑婴儿事件就上述几个方面进行探讨。

## 1 基因编辑技术及存在问题和风险

### 1.1 基因编辑技术的原理

基因编辑技术就是采用定点突变、基因序列插入或敲除等有针对性的遗传技术,利用核酸内切酶特异性编辑目标靶序列。通过基因编辑技术在需要修饰的 DNA 位点介导 DNA 双链断裂。DNA 双链断裂后,细胞进行 DNA 修复的途径主要有两种,一种是非同源末端连接,即不需要严格按照两个断端的 DNA 同源性进行重组,但是参与修复重组的蛋白和 DNA 连接酶将两个 DNA 断端进行连接时,会导致 DNA 末端删除部分核苷酸残基,也可能导致插入部分核苷酸碱基,修复后基因由于这些少量的碱基改变导致基因功能丧失,称为基因敲除<sup>[1]</sup>;另一种是同源重组,根据断端的 DNA 序列定向提供与供体两侧 DNA 同源的模板,在该 DNA 模板上加入想要引入的突变或者转基因,以实现定点转基因和引入点突变,称为基因敲入<sup>[2-5]</sup>。基因编辑根据编

辑对象分为体细胞基因编辑和生殖细胞基因编辑。

### 1.2 基因编辑技术的方法

目前常见的基因编辑技术按照应用的时间顺序依次为锌指核酸酶 ZFNs 技术(ZFNs)、转录激活因子样效应物核酸酶 TALENs 技术(TALENs)以及 CRISPR/Cas9 技术和 BE 技术(BE)。随着技术的发展,基因编辑水平也更加高效、精准和低成本。

基因编辑技术的研究方向主要集中在癌症治疗(如癌症靶向药物靶点筛选、CAR T 细胞免疫疗法等)、单基因遗传病(镰状细胞性贫血、 $\beta$  地中海贫血基因治疗等)、艾滋病以及退行性眼病的局部治疗等领域,为很多重症患者带来了福音。针对人体胚胎的基因编辑主要集中在对人体胚胎的部分致病基因进行基因修复和对人体胚胎的部分缺陷基因进行基因增强,但是人体胚胎基因治疗由于目前的技术还存在一定的缺陷,安全性和有效性都不很明确。

### 1.3 基因编辑技术存在的问题和风险

**1.3.1 脱靶问题** 脱靶即 RNA 错配,可解释为本来预计改变 X 基因,结果打到 Y 基因,甚至引起其他一系列基因发生改变。脱靶现象在人类这种大型基因组中发生的概率更大。例如与艾滋病等多种疾病相关的趋化因子受体 2(CCR2)和 CCR5 在免疫和炎症反应中发挥关键作用,在某些个体和群体中,CCR2 和 CCR5 基因表现出相关性,即连锁不平衡,在使用 CRISPR/Cas9 技术对小鼠 CCR5 基因进行编辑时,成功率只有 36%,可能会造成编辑 CCR2 基因的风险约 6%,导致如胚胎死亡等不可逆的严重后果<sup>[6]</sup>。而且有研究表明 CCR2 基因甚至对艾滋病异性传播有一定的促进作用<sup>[7]</sup>,这就更与通过基因编辑治疗艾滋病的初衷背道而驰。

**1.3.2 基因载体的不稳定性** 基因编辑时将外源

体的协助作用。基因载体既要求其本身生物毒性低和安全性好,也要求其生物相容性好,同时基因载体还需具有转染率高的特点<sup>[8-10]</sup>。但要转染成功需克服多种生理障碍,例如要避免血液中的蛋白酶和核酸酶的溶解破坏,需能够渗出到所需组织,还需穿透靶向细胞的细胞膜和细胞核膜并逃离溶酶体的内吞作用等,因此安全高效的基因载体是目前的研究热点。基因载体可以包含多种的成分,经常用的有病毒、质粒、RNA、蛋白质系统和同时含化疗药物的载体,以及包含癌细胞基因破坏质粒的纳米聚合物载体等<sup>[11]</sup>。

**1.3.3 致病病毒的变异** 病毒变异主要分为抗原漂流和抗原突变,通常认为抗原漂流只是病毒抗原发生较小的变化,类似于量变;而抗原突变则是完全超越了原先病毒亚型的抗原性质,人类对这种新的变异抗原完全没有免疫力,类似于质变<sup>[12]</sup>。目前关于病毒变异机制及其变异规律仍然存在争议。致病病毒分为不同的亚型,以禽流感为例,病毒亚型主要根据病毒粒子表面抗原血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)基因同源性分为不同亚型<sup>[13]</sup>。在对患者进行病毒核酸检测时,设计 HA 以及 NA 扩增引物,RT-PCR 扩增目的基因片段,基因测序后进行同源性比对分析、分子特征分析和遗传进化分析,确定该病毒是否发生了基因变异或是否出现新的病毒亚型。如果致病病毒已经发生了上述基因序列的变异,便不能按照固有 HA 和 NA 基因序列进行基因编辑,基因编辑无法进行。病毒的变异及其变异速度也会制约基因编辑的应用。

**1.3.4 现有基因编辑技术局限性所带来的风险** 此次基因编辑婴儿事件采用的是 CRISPR 技术对人类胚胎进行基因编辑,该技术自 2012 年诞生,最新研究已经将 CRISPR 从切割 DNA 的“剪刀”功能发展为能够改写特定碱基的碱基编辑功能<sup>[14]</sup>。但就目前来说,基因编辑技术仍然是不成熟的,并伴随有多种风险。除脱靶等问题外,基因编辑可能会引起宿主强烈的免疫反应,这些免疫反应有可能是来自于载体病毒,也有可能来自于基因编辑过程中的失误<sup>[15-16]</sup>。基因编辑中如果发生基因移码,可致复杂的 DNA 序列重排,进而基因功能丧失,影响细胞及蛋白质功能,甚至引起致残致死,为人类的繁衍埋下隐患。例如已有研究显示 CRISPR/Cas9 基因编辑可导致 DNA 双链断裂,激活 P53 通路,增加潜在致癌风险<sup>[17-18]</sup>。另外研究表明,CCR5 基因治疗艾滋病还会带来潜在的其他风险,CCR5 delta 32 纯合

子患多发性硬化症的 OR 值为 7.4<sup>[19]</sup>,多发性硬化症是一种中枢性脱髓鞘疾病,目前尚无有效的治疗方法。CCR5 delta 32 纯合子患西尼罗河病毒感染的 OR 值为 13.2<sup>[20]</sup>。由于缺乏相关研究数据支持,以后可能还会发现更多其他疾病的潜在风险。

当改变生殖细胞基因组后,即使是当前没发现问题,但经过广泛的遗传后,问题才会开始凸显,具有很大的不确定性和不可控性,需要足够大的样本和数据才能验证。因此这已经不仅仅是技术上的选择,而是人类面对社会、自然和未来的价值选择。

## 2 人类基因编辑的法律问题探讨

人体胚胎编辑技术的国际法律规范和行业准则主要有纽伦堡法典、贝尔蒙报告、赫尔辛基宣言、涉及人的生物医学研究伦理准则、世界人类基因组与人权宣言等。法国、德国、加拿大、英国等国家法律禁止对人类生殖细胞进行基因改造,违反者需负刑事责任<sup>[21]</sup>。美国不允许联邦经费支持生殖细胞基因编辑研究,但是在大部分州允许使用私人经费,但不支持编辑后植入子宫继续完成发育。1975 年阿西洛马会议制定了 DNA 研究准则,形成里程碑意义的共识,即在新的准则起草认同前,停止对来自多物种的混合 DNA 进行研究<sup>[22]</sup>。2015 年美国科学院和美国医学科学院也共同推出针对人类基因组编辑技术的行为准则,明确禁止进行有关人类生殖细胞系的基因编辑。

我国目前与人类基因编辑有关的法律规范体系缺乏与滞后,缺乏实质性的监管和约束,归纳起来可分为与医疗相关的和与研究相关的共 8 种法律规范。关于目前被热烈讨论的基因编辑婴儿事件,依据我国的法律规范进行分析如下。

首先从与医疗相关的法律规范方面进行分析。《人类辅助生殖技术规范》中关于实施技术人员的行为准则第九条规定:“禁止以生殖为目的对人类配子、合子和胚胎进行基因操作”及“本办法所称人类辅助生殖技术是指运用医学技术和方法对配子、合子、胚胎进行人工操作,以达到受孕目的的技术”。该事件不以生殖为目的,因此并不违反此项规范。《人类辅助生殖技术和人类精子库伦理原则》和《人类辅助生殖技术规范》由于本次事件不以辅助生殖为目的,因此也不适用。《医疗技术临床应用管理办法》中规定“医疗技术临床应用是指经过临床研究论证且安全性、有效性确切的医疗技术应用于临床,用以诊断和治疗疾病的过程”。该事件不以临床应用、

临床诊断和治疗疾病为目的,并非医疗行为。其次从与研究相关的法律规范性方面进行分析。《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》中规定“本指导原则所称人胚胎干细胞,包括人胚胎来源的干细胞、生殖细胞起源的干细胞和通过核移植所获得的干细胞”。此次事件编辑的并非胚胎干细胞,而是胚胎乃至基因编辑胎儿,而伦理指导原则本身也缺乏法律效力。同样原因《干细胞临床研究管理办法(试行)》也不适用。《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》也规定“研究目的或者研究方案未获得伦理委员会审查批准擅自开展项目研究工作的”可根据相应的行政处罚和依法给予处分,但是这两项指导原则均缺乏法律效力。由于不是研发新的生物医学技术,因此《生物技术研究开发安全管理办法》也不适用。《中华人民共和国侵权责任法》中也规定“患者在诊疗活动中受到损害,医疗机构及其医务人员有过错的,由医疗机构承担赔偿责任”,但该事件中主要责任人并非医疗机构及其医务人员,同时胚胎在法律上没有主体地位。综上所述,针对该基因编辑事件,我国的相关法律存在很多空白,亟需加以完善。

### 3 人类基因编辑的相关伦理学监管

人类基因编辑的伦理审查内容主要有以下几个方面:①知情同意的原则,在对患者充分告知、详细解释下,没有胁迫,完全的知情同意;②有利原则,有利于疾病的治疗且目前缺乏其他替代疗法,安全可靠,不会有远期危害;③审查技术的安全性和前期实验结果的可靠性;④最小伤害原则,是否对患者造成伤害,伤害/收益比如何;⑤对人类的研究更是有尊重、安全、充分知情后同意、监管等原则。目前共同遵守的基因编辑国际伦理守则包括:1978 年的《贝尔蒙报告》、2002 年的《涉及人的生物医学研究的国际伦理准则》和 2013 年的《赫尔辛基宣言》<sup>[23]</sup>。

目前我国的基因编辑伦理监管现状及存在问题主要有:①缺乏广泛认可的基因编辑技术伦理规范与准则;②没有独立的权威的或者国家层面的伦理审查机构,很多科研机构为了获得科研资助,自己伦理审查自己,伦理审查缺乏有效性,流于形式。应设立独立的权威认同的第三方伦理审查机构从研究立项时的伦理审查到获批后的跟踪审查及监督,以预防可能出现的伦理风险;③没有分级伦理审查。根据科技部 2017 年《生物技术研究开发安全管理办法》的规定,生物技术研究开发安全管理实行分级管理。按照生物技术研究开发活动潜在风险程度,分

为高风险等级、较高风险等级和一般风险等级。与生物技术研究相对应的伦理审查也应该实行分级管理,分为高风险等级伦理审查、较高风险等级伦理审查和一般风险等级伦理审查;④应加强学习,一方面随着技术的发展应前瞻性地制定伦理准则,另一方面应有效地审查新技术面临的伦理问题。

此次人类胚胎基因编辑事件,除了脱靶等技术上的不确定性因素之外,重要的制约因素就是医学伦理<sup>[24]</sup>。生殖细胞基因编辑不仅可能会对人类未来产生深远影响,也是对人类社会的伦理挑战。其安全性需要足够大的样本量和数据支持才能确定,产生的后果能否归因于生殖细胞基因编辑也无法短期确定。

### 4 总结

目前认为绝大多数疾病都是基因与环境交互作用的结果,但是真正从基因与环境相互作用的角度阐明疾病的复杂发病机制仍很困难,基因编辑所能起到的作用也很难保证,要真正投入到临床还有很漫长的路要走。

总起来看目前人类基因科学研究技术还不够成熟,存在脱靶及其他潜在风险;同时法律层面上仍存在很多问题,如相关立法缺乏针对性,现有法律效力位阶太低,现有法律责任阐述不明确,没有确立胚胎的法律地位,医学目的与研究目的界限不清等问题。在伦理方面存在的问题主要有:伦理审查缺乏有效性,流于形式;缺乏伦理学专家共识、行业共识,没有伦理立法;缺乏伦理监管部门且监管不到位;没有随着技术发展前瞻性地制定可能出现的医学新技术医学伦理问题准则。在管理层面上需要出台责任明确的法律和管理办法,目前的基因研究虽然有分级管理机制,但是处罚责任空缺;应对科研项目加强监管,设置严格的人体胚胎实验研究的准入条件。

总之,DNA 的变异会传递给后代,且是不可控和不可逆的,基因编辑的应用存在的限制并不是来源于技术本身,而是来自于人类本身。

### [参考文献]

- [1] YANG L H, GÜELL M, NIU D, et al. Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs)[J]. Science, 2015,350(6264):1101-1104.
- [2] YIN H, XUE W, CHEN S D, et al. Genome editing with Cas9 in adult mice corrects a disease mutation and phenotype [J]. Nat Biotechnol, 2014,32(6):551-553.
- [3] KIM H, KIM J S. A guide to genome engineering with pro-



- grammable nucleases[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(5):321-334.
  - [4] WANG Y M, LIANG P, LAN F, et al. Genome editing of isogenic human induced pluripotent stem cells recapitulates long QT phenotype for drug testing[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(5):451-459.
  - [5] 谢一方,王永明. 基因编辑技术的原理及其在癌症研究中的应用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(8):815-827.
  - [6] LAWHORN C, YUFEROV V, RANDESI M, et al. Genetic diversity and linkage disequilibrium in the chemokine receptor CCR2-CCR5 region among individuals and populations[J]. *Cytokine*, 2013, 64(2):571-576.
  - [7] KOOR G W, PAXIMADIS M, PICTON A C P, et al. Cis-regulatory genetic variants in the CCR5 gene and natural HIV-1 control in black South Africans[J]. *Clin Immunol*, 2019, 205:16-24.
  - [8] 姜伟. 酶催化活性聚合反应及制备新型可降解聚合物基因载体的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
  - [9] SUN W J, GU Z. Tailoring non-viral delivery vehicles for transporting genome-editing tools[J]. *Sci China Mater*, 2017, 60(6):511-515.
  - [10] ZURIS J A, THOMPSON D B, SHU Y L, et al. Cationic lipid-mediated delivery of proteins enables efficient protein-based genome editing in vitro and in vivo[J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(1):73-80.
  - [11] LI L, SONG L J, LIU X W, et al. Artificial virus delivers CRISPR-cas9 system for genome editing of cells in mice[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(1):95-111.
  - [12] 车广胜. 重组对流感病毒变异速率影响的研究[D]. 北京: 中国农业科学院, 2018.
  - [13] 曹蓝,李魁彪,陆剑云,等. 广州市人感染 H7N9 禽流感病毒高致病性变异株监测与基因进化分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2019, 35(2):107-112, 119.
  - [14] LI X S, WANG Y, LIU Y J, et al. Base editing with a Cpf1-cytidine deaminase fusion[J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(4):324-327.
  - [15] MOUT R, RAY M, LEE Y W, et al. In vivo delivery of CRISPR/cas9 for therapeutic gene editing:Progress and challenges[J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(4):880-884.
  - [16] AMANI A, KABIRI T, SHAFIEE S, et al. Preparation and characterization of PLA-PEG-PLA/PEI/DNA nanoparticles for improvement of transfection efficiency and controlled release of DNA in gene delivery systems[J]. *Iran J Pharm Res*, 2019, 18(1):125-141.
  - [17] IHRY R J, WORRINGER K A, SALICK M R, et al. P53 inhibits CRISPR-Cas9 engineering in human pluripotent stem cells[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7):939-946.
  - [18] HAAPANIEMI E, BOTLA S, PERSSON J, et al. CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7):927-930.
  - [19] SHAHBAZI M, EBADI H, FATHI D, et al. CCR5-delta 32 allele is associated with the risk of developing multiple sclerosis in the Iranian population[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2009, 29(8):1205-1209.
  - [20] GLASS W G, MCDERMOTT D H, LIM J K, et al. CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(1):35-40.
  - [21] LEDFORD H. Where in the world could the first CRISPR baby be born? [J]. *Nature*, 2015, 526(7573):310-311.
  - [22] 张薇薇. 美国科学院制定人类基因组编辑准则[J]. *世界科学*, 2015(9):9.
  - [23] 周吉银,刘丹,曾圣雅,等. CRISPR/Cas9 基因编辑技术在临床研究中的伦理审查问题探讨[J]. *中国医学伦理学*, 2017, 30(8):927-931.
  - [24] 陈伟伟,杨胜果,刘毅. 人体胚胎基因编辑的伦理及法律问题研究——以“基因编辑婴儿”事件为分析对象[J]. *科技与法律*, 2019(2):61-65.
- (本文编辑 耿波 厉建强)
- 
- (上接第 181 页)
- (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: Recent advances[J]. *Sensors (Basel)*, 2018, 18(10):E3249.
- [25] LERMAN I, HAMMES S R. Neutrophil elastase in the tumor microenvironment[J]. *Steroids*, 2018, 133:96-101.
- [26] LONGSTAFF C, VARJÚ I, SÓTONYI P, et al. Mechanical stability and fibrinolytic resistance of clots containing fibrin, DNA, and histones[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(10):6946-6956.
- [27] NAKAZAWA D, TOMARU U, YAMAMOTO C, et al. Abundant neutrophil extracellular traps in thrombus of patient with microscopic polyangiitis[J]. *Front Immunol*, 2012, 3:333.
- [28] MARTINOD K, DEMERS M, FUCHS T A, et al. Neutrophil histone modification by peptidylarginine deiminase 4 is critical for deep vein thrombosis in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(21):8674-8679.
- [29] THOMAS G M, BRILL A, MEZOUAR S, et al. Tissue factor expressed by circulating cancer cell-derived microparticles drastically increases the incidence of deep vein thrombosis in mice[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(7):1310-1319.
- [30] MAKINO H, KUNISAKI C, KOSAKA T, et al. Perioperative use of a neutrophil elastase inhibitor in video-assisted thoracoscopic oesophagectomy for cancer[J]. *Br J Surg*, 2011, 98(7):975-982.
- [31] LI P, WANG D, YAO H, et al. Coordination of PAD4 and HDAC2 in the regulation of p53-target gene expression[J]. *Oncogene*, 2010, 29(21):3153-3162.
- (本文编辑 耿波 厉建强)