

世界首例基因編輯嬰兒事件的  
科學與倫理學思考  
Scientific and Ethical  
Thinking about the World's  
First Gene-edited Infant  
Event

付德明 王洪奇

Fu Deming and Wang Hongqi

摘要 Abstract

南方科技大學賀建奎博士 2018 年 11 月 26 日宣佈一對基因編輯嬰兒於 11 月在中國健康誕生為背景，分析了使用

---

付德明，山西醫科大學醫學人文中心教授，中國太原，郵編：030001。

王洪奇，山西醫科大學醫學人文中心教授，中國太原，郵編：030001。

Fu Deming, Professor, Research Center of Medical Humanity, Shanxi Medical University, Taiyuan, China, 030001.

Wang Hongqi, Professor, Research Center of Medical Humanity, Shanxi Medical University, Taiyuan, China, 030001.

《中外醫學哲學》XVII:1 (2019 年)：頁 59-76。

*International Journal of Chinese & Comparative Philosophy of Medicine* XVII:1 (2019), pp. 59-76.

© Copyright 2019 by Global Scholarly Publications.

CRISPR/Cas9 基因編輯技術以及選擇 CCR5 作為抵抗愛滋病感染靶標存在的科學和倫理學問題，探討了相關研究可能對人類遺傳物質造成不可逆轉的改造，進而混入人類的基因庫具有巨大風險和倫理爭議。因此，現階段應對基因編輯相關研究加強規範和監管，在技術尚不成熟的情況下，不能隨意開展人類生殖細胞和人類胚胎基因編輯研究，更不能貿然推廣到臨床研究。

This study is based on the announcement by Dr. He Jiankui of Southern University of Science and Technology on November 26, 2018 that a pair of gene-edited babies were born in China in November. It discusses the ethical problems posed by Dr. He's research in CRISPR-based gene editing technology for human embryos, analyzes the scientific and ethical problems in CRISPR/Cas9 technology and choosing CCR5 as the target of anti-AIDS infection, and investigates the feasibility of relevant research. The fact that human genetic material can be irreversibly transformed into a human gene pool presents a huge risk and an ethical controversy. Therefore, we should strengthen the regulation and supervision of gene editing research at this stage. In this immature phase of technology development, we cannot conduct gene editing research with human germ cells and human embryos at will, especially clinical research.

**【關鍵字】** CRISPR/Cas9 技術 CCR5 基因編輯 人類胚胎  
生物醫學研究倫理

Keywords: CRISPR/Cas9, CCR5, gene editing, human embryo,  
biomedical research ethics

2018 年 11 月 26 日，來自南方科技大學生物系副教授賀建奎博士宣佈，一對名為 LuLu 和 NaNa 的基因編輯嬰兒於 11 月在中國健康誕生。賀建奎稱他在將胚胎植入母體子宮之前，使用 CRISPR/Cas9 基因編輯技術修改了胚胎中的 CCR5 基因，以便讓嬰兒在出生後即能天然抵抗愛滋病的感染。這是世界首例免疫愛滋病的基因編輯嬰兒。隨後，賀建奎博士於 11 月 28 日在香港參加了第二屆人類基因組編輯國際峰會的“人類胚胎編輯”環節並

發表演講。這一事件引起了全世界來自生命科學、生物學、人類學、生命倫理學等多領域國際研究人員的廣泛關注和爭議，再一次把中國有關人類胚胎的轉基因研究放置在輿論焦點，“有悖倫理”是最大的質疑點。

## 一、CRISPR/Cas9 基因編輯技術的科學問題探討

2012年，一種名為“CRISPR/Cas9”的DNA剪切技術在美國橫空出世，為醫藥和農業領域帶來了革命性巨變。CRISPR被稱作“規律間隔成簇短回文重複序列”，是在細菌基因組記憶體的一系列成簇排列的DNA序列，是源於細菌及古細菌中的一種後天免疫系統。研究發現，這些重複序列和很多能夠侵入細菌的噬菌體DNA序列相同，當這些序列被轉錄成RNA後，就能夠和細菌產生的一類稱為CRISPR關聯蛋白(Cas9)的蛋白形成複合體；對Cas9蛋白起到導向作用，因此這段RNA也被稱為導向RNA(gRNA)。當複合體檢測到入侵的DNA和gRNA序列一致時，Cas9蛋白就能夠切割入侵的DNA，達到防禦的目的。CRISPR/Cas9系統本來是細菌用來抵禦病毒的免疫工具。(Westra, Buckling, Fineran 2014, 317-26)近年來，研究人員發現這套CRISPR/Cas9也可以相對精確地定向修改哺乳動物和植物等生物體的基因，因此已有相關研究關注CRISPR/Cas9在遺傳疾病治療和轉基因物種培育等領域的潛在應用，在基因工程應用方面被寄予厚望。

CRISPR/Cas9系統的工作原理是crRNA(CRISPR-derived RNA)通過碱基配對與tracrRNA(trans-activating RNA)結合形成tracrRNA/crRNA複合物，此複合物引導核酸酶Cas9蛋白在與crRNA配對的序列靶位點剪切雙鏈DNA。而通過人工設計crRNA和tracrRNA這兩種RNA，改造成具有引導作用的sgRNA(single guide RNA)，從而引導Cas9對DNA的定點切割。這一過程簡單又高效，被稱為“基因魔剪”。(Hsu, Lander, Zhang 2014,

1262-78) CRISPR/Cas9 基因編輯技術和很多新技術一樣，也是一把雙刃劍，存在諸多不確定性和安全隱患，基因編輯對人體是否有副作用依然謎點重重。在這些隱患還沒有得到根本性的解決之前，貿然進行人體臨床試驗是對生命的不負責任。

### 1. CRISPR/Cas9 基因編輯技術最大的安全性問題——嵌合體

嵌合體 (Chimera) 是指不同遺傳性狀嵌合或混雜表現的個體，亦指染色體異常類型之一。在生物學上，主要指動物的兩顆受精卵融合在一起，長成一個個體的現象。在基因編輯過程中，往往有部分細胞帶有與其他細胞不同的編輯位點，這些與帶有不同編輯位點的細胞在目前的技術水準下是難以被監測到的。目前採用在受精卵時期注射 CRISPR 的方式往往無法避免嵌合體現象，因為一細胞階段注射 CRISPR 體系之後編輯的雙倍體基因組 DNA 往往已經進行了複製，無法保證所有拷貝都被進行了同樣的敲除。(Asami, Taichi, Yoshitaka 2016) 也就是說，CRISPR/Cas9 基因編輯不僅在一細胞期起作用，還有可能在二細胞期、四細胞期等階段發揮作用，並不能保證嬰兒的全身所有細胞都被編輯，這樣形成的嬰兒就有可能存在所謂的嵌合體現象。嵌合體現象也是近年來科研工作者極力攻克的目標。正常人只有來自父體和母體的兩種基因型，而“嵌合體”嬰兒可能擁有三、四種，甚至更多種基因型。這對出生後的孩子會產生怎樣的影響是未知的，也是難以預測的。大多數基因編輯的胚胎幾乎都是嵌合體。(Listed 2015, 295-6) 與基因編輯的其他一些問題相比，嵌合體所帶來的法律和倫理問題可能更大。

### 2. CRISPR/Cas9 基因編輯技術存在“脫靶”風險

CRISPR/Cas9 系統應用的最大瓶頸是其脫靶 (off-target) 效應。研究表明，前間區序列鄰近基序(Protospacer adjacent motif, PAM)是 CRISPR/Cas9 系統行使切割功能的基本條件。如果靶序列 3' 端沒有 PAM 序列，即使靶序列與 sgRNA 序列完全匹配，

Cas9 蛋白也不會切割該序列位點。PAM 序列主要影響 CRISPR/Cas9 的 DNA 切割效率。在細胞水準上，NGG 介導的切割效率是最高的。而 sgRNA 與目標基因組相結合的 20nt 序列區決定著 CRISPR/Cas 系統的靶向特異性。CRISPR/Cas9 與靶位點識別的特異性主要依賴於 sgRNA 與靠近 PAM 區 10~12bp 的碱基配對，由此可見 CRISPR/Cas9 系統存在嚴重的脫靶性，即該技術可以發生非特異性切割，引起基因組非靶向位點的突變，這樣會造成基因編輯結果的不確定性。目前認為影響脫靶效應的主要因素有 PAM 的碱基組成、sgRNA 的長度、細胞類型等。(Zhang, Wen, Guo 2014, 40-6) CRISPR/Cas9 系統的脫靶效應給基因編輯研究帶來了一定程度的不確定性，也是限制其發揮更大潛力的主要原因之一。

2017 年 5 月，Nature Methods 雜誌發表的一項研究表明，通過全基因組測序分析表明 CRISPR/Cas9 基因編輯後的小鼠基因組有超過 1,500 個單核苷酸突變，以及超過 100 個位點發生大片段插入或缺失，進而引入數百種不可預估的突變到基因組中，(Schaefer, Colgan 2017, 547-8)研究出現的大規模脫靶問題對 CRISPR 的應用提出了尖銳的挑戰。然而，又在今年 3 月 30 日出現反轉並進行撤稿處理。也有研究表明，CRISPR 的脫靶問題並沒那麼嚴重。bioRxiv 線上刊登的一項研究則表明，多個採用 CRISPR/Cas9 技術基因編輯的小鼠品系經過全基因組測序後的結果顯示，CRISPR/Cas9 基因編輯技術可在生物水準上精準地對基因組進行編輯，並沒有引入很多非預期的脫靶突變。(Schaefer, Colgan 2017)從以上這些充滿爭議性的研究可以看出，在應用 CRISPR/Cas9 基因編輯技術時，其脫靶效應仍需謹慎考慮。

### 3. CRISPR/Cas9 基因編輯技術存在致癌風險

CRISPR 雖然是最好的基因編輯工具，但在很多細胞的成功率仍不理想。2018 年 6 月發表在 Nature Medicine 雜誌的兩項研究指明了成功率不高的可能原因：原來 CRISPR/Cas9 在進行基因編

輯時會觸發細胞的抗癌機制，而抗癌機制如果正常發揮作用就會讓基因修復失敗。

來自瑞典 Karolinska 研究所 Persson 教授發現 CRISPR/Cas9 會啟動細胞的自我修復機制，被編輯的細胞要麼得到修復，要麼發生死亡，因此基因編輯的效率低下。他們進一步指出導致基因編輯效率低下的機制是啟動了一種抑癌基因 p53。當細胞發現 DNA 鏈斷裂時，會啟動機體應急機制，p53 被啟動並修復被編輯的基因，或者直接誘導細胞死亡，以阻止正常細胞成為腫瘤細胞。而 CRISPR/Cas9 基因編輯可引發由 p53 介導的 DNA 損傷反應和細胞週期停滯，導致由功能性 p53 參與的基因校正出現異常。研究人員在對 p53 基因敲除細胞與野生型 p53 基因細胞均進行 CRISPR/Cas9 基因編輯後進行詳細分析，結果顯示抑制 DNA 損傷信號可以提高 CRISPR/Cas9 系統的基因編輯效率，但抑制 p53 則導致細胞更容易出現染色體重排和其他致瘤突變。(Haapaniemi, Botla, Persson 2018, 927-30) 由此可見，正常細胞中暫態抑制 p53 功能對 CRISPR/Cas9 編輯細胞具有正負雙重作用。

研究發現，人體內的 p53 基因對通過 CRISPR/Cas9 編輯產生的新基因組具有天然的抵抗效果。也就是說，正是由於 p53 基因的存在，人體才能免受大多數腫瘤的侵擾，而一旦 p53 基因功能紊亂，患癌概率就會大大增加。當研究人員使用 CRISPR/Cas9 技術來剪切和替換人體細胞中的某些 DNA 時，p53 就會被啟動並導致編輯後的細胞發生凋亡。(Ihry, Salick 2018, 939-46) 這使得基因編輯技術基本失去了實際意義和臨床治療價值。問題在於當使用 CRISPR/Cas9 系統進行基因編輯時，很可能意味著細胞的 p53 基因無法發揮抑癌基因的作用，而功能失調的 p53 基因往往是許多癌症的前兆。

#### 4. CRISPR/Cas9 基因編輯技術存在潛在的致病風險

近年來一些研究發現，CRISPR/Cas9 基因編輯技術並不像以往認為的那麼安全可靠。首先是 CRISPR/Cas9 系統在人體上皮細

胞可誘發 p53 基因介導的 DNA 損傷反應和細胞週期停滯。此外，p53 基因能夠抑制 CRISPR/Cas9 對人體多能幹細胞的編輯作用。研究發現，CRISPR/Cas9 系統在小鼠胚胎幹細胞、造血祖細胞和人類分化細胞系的基因靶點區域，能導致明顯的基因突變形成，例如，在靶點部位可發生幾千碱基的較大基因片段缺失以及更加複雜的基因重組問題(Ihry, Salick 2018, 939-46)。而 CRISPR/Cas9 基因編輯過程中所發生的基因突變可能具有潛在的致病風險。

2018年7月發表在 Nature Biotechnology 的一項研究深入分析了 CRISPR/Cas9 系統靶向基因編輯的準確性，研究主要確定 CRISPR/Cas9 系統的靶向切割和拼接過程是否足夠準確，並且可以安全地應用於人體治療疾病。(Kosicki, Bradley 2018, 765-71)為此，研究人員仔細研究了在距離 Cas9 靶向切割目標基因附近的 DNA 片段，結果發現當靶向 DNA 序列被修復後，分子剪刀 Cas9 就能夠不斷地剪切 DNA 片段，於是研究人員在切割位點附近發現了一個明顯區域，在這一區域中 DNA 能夠被移除、重排或倒置，這樣 CRISPR/Cas9 基因編輯就會存在靶向編輯精確性不足的問題，可能使得基因編輯技術變得非常危險，甚至會引發疾病，令人擔憂。

## 二、CCR5 基因編輯的科學問題

### 1. 阻斷 CCR5 不能完全保證對 HIV 具有免疫力

目前將 HIV 分為兩型：HIV-1 與 HIV-2。愛滋病主要是由於 HIV-1 感染後在體內快速繁殖，並引起宿主淋巴細胞大量破壞導致機體免疫缺陷所引發的一系列綜合症。在 HIV-1 進入淋巴細胞的過程中，HIV-1 通過與靶細胞表面 CD4+ 分子及其輔助受體趨化因數受體 CCR5 或 CXCR4（均屬於 G 蛋白偶聯受體）發生相互作用，進而感染人體免疫細胞。HIV-1 進入靶細胞是一個複雜過程：病毒表面的膜蛋白 gp120 首先與靶細胞表面的 CD4 分子相互作用，引起 gp120 的 V3 可變環區(variable loops)暴露，然後在趨

化因數受體 CCR5 或 CXCR4 的進一步協助下，受體 N-末端的酪氨酸和其它一些酸性氨基酸會黏附到 gp120 蛋白暴露的 V3 區，與病毒的 gp120/CD4 形成複合體，此時病毒的跨膜蛋白 gp41 產生一系列構象變化，自身形成螺旋六聚體(6-helix bundle)結構，促使 gp41 蛋白分子的 N 端疏水區向著胞膜方向移動，進而與靶細胞融合。通常在 HIV-1 感染早期介導病毒進入機體的主要輔助受體為 CCR5，可引起機會性感染進而破壞機體的免疫系統，但是在某些特殊條件下，病毒自身可發生變異，繼續以 CXCR4 為輔助受體感染靶細胞，使機體的 CD4+ 淋巴細胞數量急劇下降，最終導致機體免疫功能完全喪失(de Oliveira, Oda, Losi 2014, 126954-55)。由此可見，CCR5 在病毒感染靶細胞的過程中發揮關鍵作用，因此阻斷該受體的功能可能成為抑制 HIV-1 進入 CD4+ 淋巴細胞的一個靶標。

然而研究也表明，大多數 HIV 在侵襲人體細胞的初期是以 CCR5 為共受體，但是經過一段時間後，病毒共受體也可轉化為 CXCR4，導致人體更多類型的細胞感染，進而加劇了病毒在人體內的進一步擴散，最終導致愛滋病的發生和患者死亡。由此可見，僅僅阻斷 CCR5 並不能完全保證對 HIV 具有免疫力。

## 2. CCR5 的天然突變與基因編輯突變存在明顯差異

自然免疫是進化賦予生物的一種寶貴財富。人類在與各種疾病抗爭過程中發生的自然免疫可通過基因變異傳給後代。人類 CCR5 基因的天然變異使得 CD4+ 淋巴細胞逃過了 HIV-1 的感染和攻擊。一般情況下，HIV-1 通過識別 CD4+ 細胞表面 CCR5 趨化因數的感受器蛋白進而攻入人體免疫細胞，並在其內部複製造成人體免疫功能低下。

在人類進化過程中，CCR5 基因存在多個突變體，其中 CCR5 $\Delta$ 32 的天然突變個體能有效抵抗 HIV-1 感染，主要是由於 CD4+ 淋巴細胞表達的 CCR5 $\Delta$ 32 突變蛋白能夠通過反式顯性失活效應(TDN)抑制細胞表面 HIV-1 輔受體 CCR5 和 CXCR4 的產生。

CCR5 $\Delta$ 32 包括純合子和雜合子兩種。純合子個體能有效抵抗 HIV-1 對人體的感染，主要原因是由於 CCR5 純合突變導致翻譯時的讀碼框錯位，其產物 CCR5 發生第 2 環胞外區域缺陷，使得 7 個跨膜結構中的後 3 個跨膜區域消失，第 3 個胞內環和胞內 C 末端區域缺失，在宿主細胞表面產生無功能的穿膜蛋白，從而導致 HIV-1 的 gp120 和 V3 複合物不能與變異的 CCR5 $\Delta$ 32 結合，進而阻止了 HIV-1 對宿主細胞的感染(de Silva, Stumpf 2014, 1-12)，但這種抵抗作用並不是絕對的。

這就是人類依靠基因變異而獲得的自然免疫，是抵抗 HIV 的一道天然屏障。愛滋病與自然免疫差異有關，而不同種族的人群，CCR5 $\Delta$ 32 基因變異率是不一樣的。研究表明，黑人的基因變異率僅為 1.6%，而美國白人的基因變異率為 10%，歐洲人為 8%，俄羅斯的高加索人則高達 12% (Galvani 2005, 302-309)。遺憾的是，中國人的 CCR5 基因變異率更低，在對 1,300 人的基因測定表明只有 3 人具備基因變異，這說明中國人比黑人還容易感染愛滋病。

必須注意的是，實驗室通過基因編輯產生的 CCR5 基因缺失，與自然界中天然存在的 CCR5 $\Delta$ 32 基因突變是不一樣的。歐美人發現的 CCR5 天然突變是經過幾萬年進化的結果。歐美人存在這個突變也有可能是因為他們還攜帶一個未知的保護突變。人群調查和實驗研究顯示，CCR5 $\Delta$ 32 天然缺失的個體擁有正常的免疫功能 and 炎症反應，並且對 HIV-1 的感染表現出顯著的抵抗力，但目前為止，作用於 CCR5 的抑制劑未能有效阻斷 HIV-1 感染，且有潛在的致瘤風險。由此可見，CCR5 的天然突變與人工基因編輯存在差異。

### 3. 基因編輯 CCR5 影響正常的免疫細胞功能

在人體中有一類白細胞趨化因數(Chemokines)及相應的細胞受體，它們參與了白細胞的免疫調控。至今已經發現 45 個趨化因數和 20 個以上受體，其中 CCR5 是趨化因數受體家族中的活躍

者。這一系統不僅與免疫反應、炎症和病毒感染有關，也與腫瘤的發生與擴散有關。(de Oliveira, Oda, Losi 2014, 126954-55)

CCR5 受體有三個配體，即 CCL3, CCL4, CCL5，參與吸引白細胞趨於炎症部位，對於招集單核巨噬細胞和淋巴細胞進入炎症區域發揮重要作用。臨床上可見到 CCR5 的變異體，即 CCR5 $\Delta$ 32 域基缺失的單倍體和雙倍體，前者減少了細胞膜的表達，後者使得 CCR5 蛋白沉積在內質網中喪失功能。(de Silva, Stumpf 2014, 1-12)

20 世紀 90 年代末期，歐美一些生物製藥公司研發了特異性 CCR5 抑制劑，例如 Vicriviroc (SCH 417690)。雖然理論上認為在 HIV 進入細胞前進行干預，有利於藥物在細胞外滅殺 HIV，但臨床試驗結果卻未能證明其有協同抵抗 HIV 的作用。隨後其他一些製藥公司研發的 CCR5 抑制劑也相繼失敗，提示當阻斷 CCR5 後，HIV 仍然可能利用另一個受體 CXCR4 進入淋巴細胞。(Strizki, Xu 2005, 4911-9) 所以人體即使去除 CCR5 基因，也不能完全阻止和預防 HIV 的感染。

鑒於 CCR5 參與 T 細胞的啟動過程，那麼 CCR5 是否參與腫瘤的免疫監督過程？在小鼠與人體試驗研究表明，CCR5 受體啟動可促進腫瘤生長、擴散和轉移。有研究發現 CCR5 缺陷可以加速 3-甲基膽蒽誘發的肉瘤生成。另有研究發現 CCR5 參與了多種腫瘤的擴散轉移與外周侵犯過程。(Sicoli, Jiao, Ju 2014, 7103-14; Halama, Zoerning, Berthel 2016, 587-601) 而使用 CCR5 受體抑制劑可以限制腫瘤生長，例如用於治療結直腸癌的 Keytruda 與 Vicriviroc 臨床試驗，其中 Vicriviroc 就是 CCR5 特異性抑制劑 (Halama 2016, 587-601)。而另一些研究表明 CCR5 啟動可以導致抗原遞呈細胞(APC)胞膜中 CD80、CD86 和 MHC-II 水準的提高；某些 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 的淋巴細胞表達 CCR5 可以達到增強抗腫瘤的作用，所以 CCR5 在腫瘤治療中的意義目前尚無明確定論。此外，還有研究表明敲除 CCR5 基因的小鼠存在認知障礙等問題。

這些研究說明 CCR5 已被證明是有生物學功能的，CCR5 和配體可能參與了 T 淋巴細胞的啟動過程，也可能參與了上皮細胞的惡變過程，它的缺失可能引起其他病毒感染風險，甚至提升腫瘤風險，其複雜性遠遠未在人類的掌控之下。所以貿然去除 CCR5 基因既不可能有效抵抗 HIV 感染，又可能影響正常的免疫細胞功能，是科學與技術尚未進入完善階段的不理智行為。

### 三、賀建奎博士基因編輯嬰兒的科學問題探討

通過賀建奎博士在香港召開的第二屆人類基因組國際峰會提交的研究報告可以看出，在實驗設計和實施中存在一些問題需要澄清。賀建奎博士展示了 CCR5 敲除小鼠的實驗資料，但研究只是通過組織染色和兩個初級的行為學實驗就斷然宣稱敲除 CCR5 是安全的，顯然論據並不充足。在研究中沒有進行關於生物體的健康週期和生命週期研究，沒有做相關的感染實驗研究，沒有設計實驗觀察先前已經報導的 CCR5 敲除小鼠的不正常表型；而且在動物實驗沒有進行雌雄分組研究，實驗研究的小鼠數量明顯不夠，觀察時間也明顯不足。此外，第二個行為學實驗結果已經疑似在不正常的臨界點，卻沒有繼續跟進研究。

從賀建奎博士的實驗可以看出，基因編輯是否能夠獲得純合子突變基本靠運氣，且有很大機率獲得嵌合體。而關於胚胎的基因檢測，賀建奎博士判斷基因編輯是否成功和有無脫靶，用的是單細胞測序，而單細胞測序的準確率並未達到 98%。

更令人擔憂的是基因編輯的結果。目前學術界認為天然攜帶 CCR5 $\Delta$ 32 碱基缺失的移碼突變具有抵抗 HIV 感染的功能。在賀建奎公佈的資料中（PPT 第 38 頁），19 個經過編輯的人類胚胎，只有 7 個胚胎中的 CCR5 基因完全被編輯，其中 4 個為純合基因突變。然而剩餘的 12 個胚胎中仍含有一定比例未被編輯的 CCR5 基因。由此可見，早期胚胎資料表明有超過 60% 的胚胎並未達到實驗預期的效果，即獲得免疫 CCR5 型的 HIV 病毒的嬰兒。再看

兩位基因編輯的嬰兒：LuLu 是個嵌合體，她的兩個等位基因，一個是插入 1 個碱基，一個缺失 4 個碱基。這和歐洲人發現的 CCR5 $\Delta$ 32 缺失並不一樣。因為是移碼刪除，這兩個突變基因都會編碼出一小段從來沒有在人體記憶體載過的蛋白。目前尚無法預測這種異質蛋白在 LuLu 體內會產生什麼影響？如果胞外區突變的 CCR5 發生新的功能去結合一些不應該結合的配體，是否會對人體產生有害效應？這些都沒有進行過深入研究，賀建奎博士竟然讓孩子生下來了，這種行為是極不負責任的。而 NaNa 的基因突變不可預知，她的兩個等位基因，一個是缺失 15 個碱基，另一個是野生型。15 個碱基（3 的整數倍）的缺失不會導致移碼突變，功能未知，但是應該和 CCR5 $\Delta$ 32 的移碼突變不盡相同，這個突變蛋白阻斷 HIV 感染的可能性仍是未知數，所以 NaNa 的基因編輯更加不成功。由此可見，無論是 LuLu 還是 NaNa 的真正能夠抵抗 HIV 感染的 CCR5 $\Delta$ 32 基因編輯都不成功，LuLu 的基因型可能具有一定的抗 HIV 感染，因為基因編輯敲除了 CCR5 的兩個拷貝；但 NaNa 仍有感染 HIV 的可能，因為基因編輯過程中意外地留下一個完整的 CCR5 拷貝，究其原因是發生了脫靶。此外，目前有研究表明中國 HIV 流行的 AE 亞型是通過 CXCR4 感染宿主。由此可見，兩個嬰兒都要承擔相關的 HIV 感染風險，卻經受了基因操作所帶來的風險。

眾所周知，敲除基因的後果很嚴重，可能會影響和改變人類基因池。對於某一個體而言，更是改變人生的軌跡。遺憾的是，賀建奎博士卻認為敲除 CCR5 基因並不影響正常的生命，因為他從小鼠身上得到檢驗。

#### 四、世界首例基因編輯嬰兒的倫理學問題探討

##### 1. 對人體胚胎進行基因編輯不符合倫理學法規

雖然基因編輯曾有應用於人體的先例，通過找到疾病的突變位點，使用 CRISPR/Cas9 系統將致病基因切除以達到根治疾病的

目的，但這些都是針對人類體細胞的基因編輯。基因編輯用於體細胞和生殖細胞是完全不同的概念。而且賀建奎博士宣稱其基因編輯的目的並不是防治遺傳性疾病，而是要盡力保留只有少數人才具有的特徵，即天然抵抗愛滋病。但是對人類配子和早期胚胎的任何基因修飾都有可能遺傳到下一代，進而從某個個體流入整個人類基因庫中，具有巨大的技術風險和倫理爭議，因此這方面的研究一直是學術界公認的禁區。(Saey 2015, 16-7) 賀建奎博士此次利用人體胚胎進行基因編輯試驗，違反了諸多倫理學法規。歐洲人權和生物醫學理事會公約禁止對人類生殖細胞和人類胚胎進行任何基因編輯和修飾。美國國立衛生研究所 (NIH) 明確表示禁止對人類生殖細胞和人類胚胎進行任何形式的基因編輯研究。(Lanphier and Urnov 2015, 410-1) 賀建奎博士的實驗打破了“禁區”、踐踏了規則，涉嫌違反了原衛生部在 2001 年 8 月施行的《人類輔助生殖技術管理辦法》、原衛生部於 2003 年發佈的《人類輔助生殖技術規範》、科技部和原衛計委於 2013 年制定的《人胚胎幹細胞研究倫理指導原則》、衛健委於 2018 年 9 月發佈的《醫療技術臨床應用管理辦法》等多項行政法規。《人胚胎幹細胞研究倫理指導原則》明確規定：利用體外受精、體細胞核轉移技術、單性複製技術或者遺傳修飾技術所獲得的囊胚，在體外培養期限自受精或核轉移開始不得超過 14 天，而賀建奎的研究在對胚胎基因進行編輯後居然讓嬰兒出生。

## 2. 基因編輯技術遠未成熟，安全性是最大的倫理問題

基因編輯技術目前尚不成熟，仍處於實驗階段，如果輕率啟動人類胚胎和生殖細胞的基因編輯，很有可能出現意想不到後果。首先，嵌合體是基因編輯技術最大的安全性問題。其次，是靶點的選擇，賀建奎博士通過前期動物實驗研究，選擇 CCR5 作為靶標尚存爭議，且目前尚未完全搞清楚 CCR5 的功能，這種情形下貿然敲除 CCR5 不但不能完全阻止 HIV 感染，還有可能影響正常的免疫功能，引發癌症和病毒感染，是極其危險的。況且已

有相當成熟的阻斷療法可以預防愛滋病的母嬰傳播，在如此情況下“揮動基因剪刀”的必要性和真實動機有待考量，違反了最優化原則。此外，CRISPR/Cas9 基因編輯存在脫靶、致癌、致突變等潛在致病風險。事實上，賀建奎基因編輯的兩個嬰兒，一個是嵌合體，一個則發生了脫靶，兩個嬰兒都很難說達到了預期的敲除 CCR5 基因編輯效果，也就是說兩個嬰兒都要承擔相關的 HIV 感染風險，同時也要經受基因操作所帶來的風險，違反了不傷害原則。因此，將基因編輯技術應用到臨床，還需要慎重的安全性評價和倫理學的討論。

### 3. 倫理審查形同虛設

原國家衛計委於 2016 年公佈的《涉及人的生物醫學研究倫理審查辦法》（簡稱《審查辦法》）明確規定：從事涉及人的生物醫學研究的醫療衛生機構是涉及人的生物醫學研究倫理審查工作的管理責任主體，應當設立倫理委員會，並採取有效措施保障倫理委員會獨立開展倫理審查工作。醫療衛生機構未設立倫理委員會的，不得開展涉及人的生物醫學研究工作。《審查辦法》還對倫理審查的重點內容進行了明確。賀建奎博士實驗研究所涉及的技術在科學界尚存爭議，在得到大家進一步檢驗之前直接進行人類胚胎基因編輯，並試圖產生嬰兒的任何嘗試都存在巨大風險。科學上此項技術早就可以做，沒有任何創新及科學價值，但是全世界的科學家不去做、不敢做，就是因其不確定性、存在巨大風險以及更重要的倫理問題和長遠而深刻的社會影響。這些在科學上存在高度不確定性的對人類遺傳物質不可逆轉的改造，就不可避免地會混入人類的基因庫帶來不可預知的影響，因此，在實施之前要經過倫理審查委員會進行全面而深刻的討論。目前尚無法預測 LuLu 和 NaNa 在出生後的身體健康狀況，由此帶來的潛在風險和危害是不可估量的。賀建奎博士出具的倫理審查表是在深圳市一家民營醫院所做，就在大家質疑醫院倫理審查資質的時候，這家醫院隨後發表公告表示從未參與賀建奎基因編輯嬰兒事件的

任何實驗環節，嬰兒也並非在深圳該院分娩，這同時也暴露了相關部門的監管不足。因此，我們呼籲國家相關監管部門要加強對科學研究的倫理審查，對於任何不經嚴格倫理審查的人體試驗研究必須堅決反對。

#### 4. 知情同意有待商榷

首先知情同意書是用全英文所寫，在臨床研究註冊時，賀建奎博士沒有展示中文版知情同意書，如果按照正常倫理審查流程，必須要提供中文版知情同意書；而且英文版知情同意書也可能存在理解偏差和告知不足的情況。知情同意書上寫的專案負責人為賀建奎，資金來源為南方科技大學，主要目標是“產出具有免疫 HIV-1 病毒能力的嬰兒”。在知情同意書第三章“潛在風險與預防”第一條中，在項目期間，如果志願者與醫療機構之間有任何對權利和義務的爭議，以簽訂的合同為準，項目組對此不負責。在第三條中，提到實驗會有脫靶等風險，也提到了有不同檢測手段可以最大程度減少造成重大傷害的可能，但項目組不承擔脫靶帶來的風險。在第四條中提到，由於男性志願者呈 HIV 陽性，所以不能完全排除人工授精期間 HIV 感染母親或嬰兒的風險，專案組對此也不負責。第六條中提到，新生兒畸形、先天性缺陷，患有常見的遺傳性疾病屬於自然繁殖的自然風險範圍，項目組不承擔法律責任。第九條中提到，如遇到不可抗力、法律法規、政策和大學方面的原因，專案組將暫停或終止該項目等。在第八章“關於研究傷害的事宜”中提到，產生任何與研究相關的傷害，專案組需賠償相應的醫療費和經濟補償，最高不超過 5 萬元。從協定的內容上看，賀建奎存在利用科研人員與普通病患對生物技術認知的巨大差異性來誘導病患選擇參與實驗的嫌疑，是非常不道德的行為。

### 5. 關於兩個基因編輯孩子的未來令人擔憂

首先兩個嬰兒及其家人的隱私應被嚴格保護，否則必定終生都會背負他人異樣的眼光。儘管賀建奎支持 LuLu 和 NaNa 擁有與其他入一樣的人身權和生育權。但將來與她們結合的另一半是否有知情權呢？這種知情權和隱私權之間的矛盾幾乎無法化解。LuLu 和 NaNa 該不該生育後代？如果這些編輯過的基因遺傳給後代，擴散進入人類基因庫，又該怎麼辦？這些倫理學難題本來不該出現，就是因為賀建奎博士不負責任的科研行為，向全世界人類提出了巨大的難題。另外，這兩個孩子未來不管出現任何健康問題，都無法排除是否受到了基因編輯的影響，事實上無論 CRISPR/Cas9 基因編輯技術還是敲除 CCR5 都存在前述的諸多風險，賀建奎博士的草率實驗是對人性尊嚴的褻瀆。這些終其一生的詰問，都是事件責任人必將背負的道德十字架。

近年來，CRISPR/Cas9 基因編輯技術發展十分迅猛，是一項極具前景的技術，吸引了全世界科學家的目光，毫無疑問會對全人類的未來產生深遠影響。(Ledford 2016, 156-9)但是所涉及的諸多科學和倫理問題也是不可忽視的“掣肘”原因之一。基因編輯擁有天使和魔鬼兩張面孔，一方面在疾病預防與治療方面具有不可估量的潛力，另一方面其背後隱藏的未知風險則令人生畏。基於這種兩面性，必須規範化進行科學研究，加強倫理審查和監管，以平衡獲益與風險為要旨，兼顧維護人性尊嚴和科學進步。目前，技術的不成熟、安全性不足、社會認知的欠缺，是當前困擾基因編輯的瓶頸。(Morange 2017, 34)出於對生命的敬畏，仍需要更多深入的科學研究以探索基因編輯的奧秘。因此，不論是從科學還是倫理學角度考慮，在沒有解決基因編輯的安全性問題之前，任何人體基因編輯或製造基因編輯人類的行為是極其不負責任的。

## 參考文獻 References

- Asami O., Taichi N., and Yoshitaka F., et al. "CRISPR/Cas9 Mediated Genome Editing in ES Cells and Its Application for Chimeric Analysis in Mice," *Sci Rep*, 2016, 6:31666.
- de Oliveira C.E., Oda J.M., and Losi G.R., et al. "CC Chemokine Receptor 5: The Interface of Host Immunity and Cancer," *Disease Markers*, 2014, 2014(7):126954-126955.
- de Silva E., and Stumpf M.P. "HIV and the CCR5-Delta32 Resistance Allele," *FEMS Microbiology Letters*, 2004, 241(1): 1-12.
- Galvani A.P., and Novembre J. "The Evolutionary History of the CCR5-Delta32 HIV-resistance Mutation," *Microbes and Infection/ Institut Pasteur* 2005, 7(2): 302-309.
- Halama N., Zoernig I., and Berthel A., et al. "Tumoral Immune Cell Exploitation in Colorectal Cancer Metastases can be Targeted Effectively by Anti-CCR5 Therapy in Cancer Patients," *Cancer Cell* 2016,29 (4):587-601.
- Haapaniemi E., Botla S., and Persson J., et al. "CRISPR/Cas9 Genome Editing Induces a p53-mediated DNA Damage Response," *Nature Medicine* 2018, 24(6):927-930.
- Hsu P.D., Lander E.S., and Zhang F. "Development and Applications of CRISPR/Cas9 for Genome Engineering," *Cell* 2014, 157(6): 1262-1278.
- Ihry R.J., Worringer K.A., and Salick M.R., et al. "CRISPR/Cas9 Engineering in Human Pluripotent Stem Cells," *Nature Medicine* 2018, 24(6): 939-946.
- Kosicki M., Tomberg K., and Bradley A. "Repair of Double-strand Breaks Induced by CRISPR/Cas9 Leads to Large Deletions and Complex Rearrangements," *Nature Biotechnology* 2018,36(7):765-771.
- Lanphier E., and Urnov F. "Don't Edit the Human Germ Line," *Nature* 2015, 519(7544):410-411.
- Ledford H. "CRISPR: Gene Editing is just the Beginning," *Nature* 2016, 531(7593):156-159.
- Listed N. "Germline editing: time for discussion." *Nature Medicine* 2015, 21(4):295-296.
- Morange M. "Human Germline Editing: A Historical Perspective," *History & Philosophy of the Life Sciences* 2017, 39(4):34.
- Schaefer K.A., Wu W.H., and Colgan D.F., et al. "Unexpected Mutations after CRISPR/Cas9 Editing in Vivo," *Nature Methods* 2017, 14(6):547-548.
- Schaefer K.A., bDarbro B.W., and Colgan D.F., et al. "Corrigendum and Follow-up: Whole Genome Sequencing of Multiple CRISPR-edited Mouse Lines Suggests no Excess Mutations," *bioRxiv* [Online] June 23, 2017; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/154450>.
- Saeey T.H. "Genes & Cells: Editing Human Germline Cells Debated : New Techniques for Modifying Genes Raise Ethical Questions," *Science News* 2015, 187(11):16-17.

- Sicoli D., Jiao X., and Ju X., et al. "CCR5 Receptor Antagonists Block Metastasis to Bone of v-Src Oncogene-transformed Metastatic Prostate Cancer Cell Lines," *Cancer Research* 2014, 74(23): 7103-7114.
- Strizki J.M., Tremblay C., and Xu S., et al. "Discovery and Characterization of Vicriviroc (SCH 417690), a CCR5 Antagonist with Potent Activity against Human Immunodeficiency Virus Type 1," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005, 49(12): 4911–4919.
- Westra E.R., Buckling A., and Fineran P.C. "CRISPR/Cas Systems: Beyond Adaptive Immunity," *Nature Reviews Microbiology* 2014, 12(5):317-26.
- Zhang F., Wen Y., and Guo X. "CRISPR/Cas9 for Genome Editing: Progress, Implications and Challenges," *Human Molecular Genetics* 2014, 23(R1): R40–46.