

基因编辑技术(CRISPR-Cas9)在医学领域的应用及其相关伦理问题思考

崔建洲^{a,b}, 林秀金^{a,b,c*}, 沈汉明^{a,c*} (新加坡国立大学, a.杨潞龄医学院, b.生命科学研究所, c.综合科学与工程研究生院, 新加坡 117456)

摘要: 近期, 运用 CRISPR 基因编辑技术修饰人类胚胎基因, 以及基因编辑婴儿事件的出现, 引发了学术界以及整个社会对基因编辑技术应用以及伦理问题的争议。本文从 CRISPR 技术的原理, 及其在医学上的应用等各方面简述了基因编辑技术的发展现状及存在的问题。同时, 通过分析基因编辑婴儿事件, 反思了此项技术应用产生的伦理争议及其可能产生的后果, 并提供了解决伦理问题的几点对策。

关键词: 基因编辑技术; 伦理问题; 基因编辑婴儿; CCR5 突变; 伦理审查

中图分类号: R963 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-7693(2018)12-1755-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.12.001

引用本文: 崔建洲, 林秀金, 沈汉明. 基因编辑技术(CRISPR-Cas9)在医学领域的应用及其相关伦理问题思考[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(12): 1755-1760.

Application and Discussion on Ethical Question of CRISPR-Cas9 Gene Editing Technique in Medical Research

CUI Jianzhou^{a,b}, LIM Lina H. K.^{a,b,c*}, SHEN Hanming^{a,c*} (National University of Singapore, a.Yong Loo Lin School of Medicine; b.Life Sciences Institute, c.Graduate School for Integrative Sciences and Engineering, Singapore 117456, Singapore)

ABSTRACT: Recently, a report of the world's first gene-edited babies shocked the global scientific community and the public. Here we review the discovery and progress of CRISPR-Cas9 gene editing technology and its application in medical research. More importantly, we discuss the effect of gene editing in human embryos and the important ethical issues behind this controversy.

KEYWORDS: CRISPR-Cas9; ethical issue; gene-edited babies; CCR5 mutation; ethical review

2018 年 11 月 26 日, 南方科技大学副教授贺建奎宣布一对经过基因编辑的双胞胎婴儿于 11 月在中国诞生, 其团队利用新一代基因编辑技术 (CRISPR-Cas9) 对婴儿的一个基因经过修改, 并宣称她们出生后即能天然抵抗艾滋病病毒 HIV。这一消息迅速激起轩然大波, 给学术界和普通民众造成了巨大震动。在稍后举行的第二届国际人类基因编辑峰会上, 贺建奎详细介绍了他的工作, 并回答了相关的提问。然而他的回答并没有消除人们对这一事件的疑问, 反而引起了更为广泛的争议和关注。会议随后发表的声明中表示对贺建奎的工作深感不安, 并建议进行独立评估以验证此项工作, 以此确定其所声称的 DNA 修饰是否已经发生。声明强调, 即使基因修改得到验证, 该

试验也是不负责任的, 而且是不符合国际规范的, 其缺陷包括医学适应证不足, 研究方案设计不合理, 未能达到保护研究对象福利的伦理标准, 且在临床试验的制定、审查和实施中缺乏透明度。如果说 2015 年黄军等利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术首次突破性地对人类胚胎进行编辑尝试是一枚重磅炸弹, 那么贺建奎等的基因编辑婴儿工作无疑是一枚核弹。

在这里, 我们暂时不去问为什么贺建奎团队不采用已经成熟的技术, 隔断 HIV 感染获得健康婴儿; 不去问为什么选择一个在欧洲群体高频突变而在亚洲几乎不出现的 CCR5 突变作为靶基因; 不去问为什么本来想获得纯合的 CCR5 $\Delta 32$ 突变, 结果不符合预期敲除效果仍然让婴儿降生; 也不

作者简介: 崔建洲, 男, 博士 Tel: 65-65165903 E-mail: Jianzhou.cui@nus.edu.sg *通信作者: 林秀金, 女, 博士, 教授 Tel: 65-65165515 E-mail: lina_lim@nuhs.edu.sg 沈汉明, 男, 博士, 教授 Tel: 65-6516-4998 E-mail: han-ming_shen@nuhs.edu.sg

去问为什么不经过长期系统的体外或是动物模型试验而直接用于人类;不去问他试验的动机,更不去问那些疑似的商业利益纠葛等等这些问题,我们在这里更关心的是这项工作对基因编辑技术、对生物医学、乃至对整个科学和人类的深远影响以及由此引发的伦理问题。

1 CRISPR-Cas9 技术及其在医学上的应用

早期,科研人员一般通过同源重组(homologous recombination, HR)介导的基因打靶技术以实现基因编辑,但该技术效率低下,极大地限制了其应用。为了解决这一难题,近几十年来,人们发现通过某些特定的核酸内切酶可以对基因组序列进行切割,进而借助细胞自身修复体系(如非同源末端连接或同源重组修复方式)来实现改变基因组序列的目的。其中锌指核酸内切酶、类转录激活因子效应物核酸酶以及 sgRNA 介导的 Cas9 核酸内切酶正是利用此原理被先后开发出来的^[1]。而 CRISPR 技术因具有易操作、效率高、特异性强等一系列其他技术不可比拟的优势,迅速获得科研人员的青睐,并被广泛应用于包括多种模式生物、哺乳类动物和人类细胞系等各方面的科学研究^[2-5]。

CRISPR 技术的发现最早来自于对细菌抵抗病毒入侵的免疫机制的研究,最初只是发现细菌基因组中存在某种特殊重复序列结构(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR),即成簇规律间隔的短回文重复序列。当细菌抵御噬菌体等外源 DNA 入侵时,CRISPR 被转录为长的 RNA 前体(pre-crRNA 和 tracrRNA),然后加工成一系列短的含有保守重复序列和间隔区的成熟 crRNA,之后与 Cas9 编码的蛋白形成复合体,最终识别并结合到与其互补的外源 DNA 序列上发挥剪切作用以实现基因编辑^[6]。这一结构首先由日本科学家石野良纯在 1987 年的一份大肠杆菌研究报告中首次披露。该序列于 2002 年被正式命名为 CRISPR,但直到 2012 年 CRISPR-Cas9 在哺乳类细胞中的详细作用机制才被发现,由此开启了基因编辑的新时代^[7]。CRISPR 系统主要分为 3 大类,其中 I 类和 III 类需要多种 CRISPR 相关蛋白(Cas 蛋白)共同发挥作用,而 II 类系统只需要一种 Cas 蛋白即可,这为其能够广泛应用提供了便

利条件。目前来自酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)的 CRISPR-Cas9 系统为人们所熟知,并且应用也最为广泛^[8]。

一般来讲,在经过成熟的技术准备、完善的监管以及充分的伦理论证等必要的措施之后,基因编辑技术可在医学上进行以下几方面的尝试^[9]。

①预防功能:通过编辑以及修饰生殖系(卵子、精子、合子、胚胎)基因,使后代罹患家族遗传病或其他与基因有关的疾病可能性降低,同时也可以对一些传染性疾病、癌症、心血管疾病等进行预防性干扰。

②治疗功能:通过体细胞直接修饰治疗个体自身遗传病(如地中海贫血),治疗和预防个体自身基因引起的疾病,如乳腺癌和卵巢癌可删除 *BRCA* 基因以及剪切 *dystrophin* 基因,从而改善杜氏肌营养不良(DMD)肌肉萎缩症。

③增强功能:增强功能指的是人获得超越人类的性状和能力。比如通过基因修饰使人获得预防人类免疫缺陷病毒感染的的能力或是改变肤色、提高身体机能等。

④改善异种移植效果:通过删除或是插入某些免疫反应相关的基因,使异种器官移植的免疫排斥反应降低或是消除。

近些年科研人员应用 CRISPR-Cas9 技术在生物医学以及治疗方面取得了许多重要的成果。

①药物靶标基因的筛选及鉴定:CRISPR 全基因组筛选技术可用于药物靶标基因筛选及鉴定。Steinhart 等^[10]利用该技术对 5 个胰腺癌细胞系进行基因组全覆盖敲除,结果证实 Wnt-FZD5 信号通路可用作 RNF43 变异乳腺癌的药物靶标。

②疾病建模及产生器官供体:CRISPR-Cas9 技术和其他分子生物学技术相结合可以在体外培育出组织特异性的“类器官”,同时,它还可以直接应用于非人类哺乳动物的疾病模型建立,以利于人类疾病致病机制的临床研究。此外,通过对基因的改造可以有效降低免疫排斥以及跨物种疾病的传染,为异种器官移植提供安全可靠的技术支撑。

③基因治疗:通过直接注射,可以对某些遗传缺陷疾病进行修正。比如, Nelson 等^[11]通过利用 CRISPR-Cas9 将 DMD 小鼠 *dystrophin* 基因突变

的 23 外显子剪切,从而治愈了 DMD。另外, CRISPR-Cas9 技术在免疫治疗领域的应用也取得了丰硕成果,基因编辑技术联合免疫疗法在肿瘤及 HIV/AIDS 治疗具有广泛的应用前景。比如, Eyquem 等^[12]发现 CRISPR-Cas9 技术可以将 CAR 基因特异性靶向插入到 TRAC 基因位点,从而极大增强了 T 细胞效力,编辑后的细胞显著优于用传统方法产生的 CAR-T 细胞。2016 年卢铀领导的团队全球首次在人体中开展 CRISPR 临床试验,从晚期非小细胞肺癌患者体内提取出免疫细胞,再利用 CRISPR-Cas9 技术剔除细胞中的 PD-1 基因,最后将基因编辑过的细胞重新注入患者体内。2018 年 12 月 1 日,CRISPR 技术的主要发明者之一张锋博士所创办的基因编辑公司 Editas Medicine 宣布用于基因编辑的 EDIT-101 疗法进入临床试验。EDIT-101 通过视网膜下注射给药,以到达基因编辑系统,并将其直接输送到感光细胞中,从而达到治疗效果。

④抗病毒研究:基于 CRISPR 技术的治疗手段不仅可应用于根除共生菌或有益菌群的病原体,也可应用于靶向人类病毒,如 HIV-1、疱疹病毒、乙型肝炎病毒等。在欧洲,尤其是北欧人群中具有纯合的 32-bp 缺失($\Delta 32$)的 CC 趋化因子受体 5 型(CCR5)基因的患者对 HIV 感染具有抗性^[13-14]。因此,Ye 等^[15]利用 CRISPR 系统在诱导多能干细胞 iPSC 中引入纯合 CCR5 $\Delta 32$ 突变,结果显示,诱导分化后的单核细胞和巨噬细胞对 HIV 感染具有抗性。此外,Hu 等^[16]利用 CRISPR-Cas9 系统特异识别宿主细胞,如 T 细胞中的 HIV-1 LTR U3 区,并进行精确编辑,进而抑制了病毒的表达和复制。

⑤人类胚胎基因组编辑:人类胚胎以及人类生殖系有关的基因编辑工作,自始至终都是舆论关注与争论的焦点。自 2015 年 4 月,中山大学的黄军发表利用 CRISPR-Cas9 介导的基因编辑技术,同源重组修复了人类胚胎中一个引发地中海贫血 β -globin gene(HBB)的突变的研究成果之后,有关基因编辑以及由此引发的有关技术和生命伦理问题引起人们的极大关注^[17],而近期“基因编辑婴儿”事件更是将基因编辑与伦理问题推到了风口浪尖。

其实早在贺建奎团队工作之前,广州医科大学的范勇团队已于 2016 年用三原核受精卵对 CCR5 基因进行了编辑,期待能引入 CCR5 $\Delta 32$ 纯合突变,但结果不尽如人意,由于脱靶的影响产生了镶嵌式的受精卵^[18]。既然有前车之鉴,为何贺建奎团队一再突破伦理的底线?其中原因我们不得而知,但这并不妨碍我们对这件事进行评述和分析。

与前述几个人类胚胎编辑实验相比,贺建奎团队所主导的基因编辑婴儿实验极具特殊性。

首先,就医学的必要性而言,黄军团队的实验和贺建奎团队的实验存在着根本的不同。黄军等选取的地中海贫血基因是一种致病基因,携带该基因的人天生就会患贫血,而通过修改胚胎中的致病基因,可以让人免受贫血的病痛折磨;而贺建奎等选取的 CCR5 蛋白虽然是 HIV 病毒入侵 T 细胞的辅助受体,但 CCR5 也是参与机体免疫应答的重要蛋白,并不是可有可无,可以想见该基因的缺失会造成整个免疫系统的功能缺陷。其次,CCR5 $\Delta 32$ 突变人群多见于欧洲,特别是北欧人群。亚洲人群 CCR5 突变率极低,选取这个基因是否合适,也是需要事前认真考虑的问题。最后,目前已经有好的方式能阻断 HIV 病毒感染,比如通过母婴阻断、精液洗涤等技术,HIV 病毒携带者也可以生下健康的孩子。综上,贺建奎团队仍然对胚胎进行基因编辑并使婴儿降生令人费解。

技术上的问题不是本文关注的重点,就伦理角度而言,黄军等课题组的基因编辑技术应用研究过程符合技术伦理的规定,选用的胚胎是无法继续发育的三原核合子胚胎。大多数人对人类胚胎基因编辑技术在可控、有限范围内的应用是支持的,并且对基础研究持支持的态度,并认为未来的临床应用可以在技术伦理条件允许的情况下考虑。中国于 2003 年颁布的《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》第六条规定:利用体外受精、体细胞核移植、单性复制技术或遗传修饰获得的囊胚,其体外培养期限自受精或核移植开始不得超过 14 d。其他国家,比如英国也有类似的 14 d 准则,并要求编辑后的胚胎不许植入生殖系统。因此,虽然在黄军的结果发表后,有人对该实验涉及的伦理问题进行了谴责,但稍后有更多观点倾向于支持他的尝试。

现在学术界绝大多数人对贺建奎的工作持反对态度。我们很担心的一件事就是今天的贺建奎会不会成为昨天的黄军，当年黄军的研究结果发表后就有人预见到：如果对人类胚胎基因编辑放之任之，基因编辑婴儿是迟早的事。很不幸的是，这一天来得太快了，今天我们对基因编辑人类的担忧已经不是杞人忧天。是不是基因编辑婴儿在不久的将来也会被人们认可，而基因编辑的伦理底线到底在哪里？从试管婴儿到胚胎编辑的 14 d 准则，再到基因编辑婴儿，伦理的底线一再被突破，我们不禁要问：什么是人类以及科技工作者真正应该守护的伦理底线？

2 基因编辑技术的伦理学问题

在科技突飞猛进的当代社会，人对自然和未来的生命的伦理责任在于维护并服务于人类的长远存在及利益，约纳斯的责任伦理认为任何行动的后果都不能对未来的生命造成破坏。但是，在技术文明时代，面对巨大利益诱惑，让人类个体放弃自己的利益和权利而承担起对自然和人类的未来的义务是一件几乎不可完成的任务，因为“技术至上”论已经深入到现代文明的方方面面了，基因编辑技术只是其中的一个代表。一些人认为技术进步可以解决当今社会和人类的一切问题，约纳斯认为，在技术的框架内，技术不能克服自身带来的风险。技术责任伦理观的核心是尊重和保护未来人类的尊严和权利，对技术本质的认识以及对技术的警惕是责任伦理首要的任务^[19]。根据世界医学会《赫尔辛基宣言》(2013 年版)等国际伦理准则，采用知情同意、可接受的风险受益比和公正分配等措施保障受试者的权利作为人体医学研究的伦理准则。据此，我们认为人类胚胎基因编辑主要存在以下伦理问题。

2.1 安全性问题

基因编辑技术具有高效、简单的特点，使得人们掌握该技术的门槛相对较低，由于该技术还需要不断改进和完善，技术的安全性是我们进行临床前研究需要认真评估的课题，基于目前的技术手段，人们对生殖细胞及胚胎编辑的安全性尚无法做出有效评估。因此 2 次人类基因组峰会的声明都强调“在现有条件下，进行生殖系编辑的任何临床应用都是不负责任的”。CRISPR 技术存

在脱靶效应的报道屡见不鲜，今年 6 月瑞典卡罗林斯卡研究所和剑桥诺华生物医学研究院的报道称 CRISPR 编辑成功可能增加患癌风险^[20]。就这一点而言，贺建奎本人也在其发表的一篇题为《人类胚胎基因编辑的安全性尚待解决》博文中承认“CRISPR-Cas9 是一种新技术，我们需要更深入的研究和了解。不论是从科学还是社会伦理的角度考虑，没有解决这些重要的安全问题之前，任何执行生殖细胞系编辑或制造基因编辑的人类的行为是极其不负责任的”。但是就在博文发表 1 个月，贺建奎就申请了这个项目。

2.2 权利冲突问题

笔者认为这里的权利冲突可以从 2 方面考虑：首先是个人之间的权利冲突，生命伦理学的自主性原则强调涉及他人利益的行动或决策中，行动者需得到他人许可才能干涉他人利益。所以包括科学家、医师、父母在内的其他任何人出于各种目的是否有权利决定患者采用人类胚胎基因编辑进行治疗？其次是社会群体内部的冲突，随着人类胚胎基因编辑研究的不断深入和不断成熟，社会上关于利用人类胚胎基因编辑技术解决人类遗传疾病的呼声也会随之越来越高，人们对自身福祉的直接要求与人类遗传和生殖问题之间也会因此产生众多的权利冲突。平衡人类的部分利益与整体利益的关系问题也会越来越突出。

2.3 社会公平问题

人类胚胎基因编辑之所以引起人们的极大关注，是因为这项技术和我们每个人都息息相关。如同其他新兴技术应用一样，如果我们不能对人类胚胎基因编辑技术进行合理的规范，势必会引起社会平等和公平的问题。比如，一旦技术成功，哪些人可以获得该技术，获得技术的评判标准又是哪些？是根据疾患程度还是个人财富？是个人独享，还是兼顾社会公平由政府掌控？等等。这些问题如果不能妥善解决，势必会导致严重的社会冲突。另外，该技术一旦作为人类智力和体力的增强工具，势必会加剧社会的分化，科幻电影中的故事情节将会变为现实，人类的定义会被改写。

3 基因编辑技术引发的伦理问题对策

面对人类胚胎基因编辑这一新技术的出现所

引起的一系列技术与伦理问题,科学家、伦理审查委员会、社会群体、政府管理者要对其保持谨慎乐观的态度,一方面我们支持 CRISPR-Cas9 技术的完善和发展,但对从实验阶段进入临床应用要进行谨慎的、长期的、系统的、多学科的研究。同时通过严格的监管,使活动有序进行。如果有任何替代疗法的存在,就不能考虑使用基因编辑技术。

首先,形成完备的人类胚胎基因编辑伦理规范。人类拥有相同的命运,作为命运共同体,我们有责任守护人类的未来。约纳斯的责任伦理要求人对自然承担责任和义务,我们今天做的事情势必会对未来的人类和空间上遥远的区域产生难以想象的影响。技术力量未来的危险已经超出了人们的计算和想像^[19]。为避免因 CRISPR-Cas9 技术的滥用给人类未来带来不利后果和杜绝任何不负责任的研究工作,各相关利益方应深刻评估人类胚胎基因编辑的技术风险,早日形成具有广泛共识的伦理规范。

其次,设立独立的伦理审查机构用来审查、管理 CRISPR-Cas9 基因编辑技术修饰人类生殖系基因的研究及应用。由于目前 CRISPR-Cas9 基因编辑技术没有明确责任伦理主体,对基因编辑技术应用的责任伦理缺乏有效监管,也缺乏有效的监督机制^[21],因此独立的伦理审查机构的设立迫在眉睫。邱仁宗等^[22]认为,伦理机构审查委员会是根据国家的法律、法规或规章建立起来的,由多学科专业人员和社群代表组成的、按照国家颁发的有关伦理审查法律、法规或规章对本单位研究方案进行审批、检查、监督,由集体作出决定的组织,并且该委员会具有公开性及独立性的特点,并进行伦理批准后的跟踪审查以监督其研究是否符合伦理要求,预防发生违背伦理规范的技术行为。

最后,需要制定详细规范的技术标准。由于 CRISPR-Cas9 技术具有高效率以及高风险等特点,其技术的稳定性备受关注,因此当务之急是早日制定人类胚胎基因编辑临床前及临床研究的技术标准。中国国务院在 2015 年颁布的《关于取消非行政许可审批事项的决定》中规定,CRISPR-Cas9 基因编辑技术直接用于编辑人类胚胎基因的临床应用属于需严格监管的第三类医疗技术,需要省

级卫生行政部门管理和审批。

4 展望

CRISPR 基因编辑技术真正应用于真核细胞基因的修饰也只是从 2012 年开始,这短短几年该技术虽经不断完善和改进,但无论是技术层面还是人文伦理层面,需要做的工作还有很多,我们坚信这一技术有着光明的应用前景。但是,以当前的技术手段来看,将人类胚胎基因编辑在生殖临床中应用显然是不可取的。我们支持将其用于基础研究,完善其在临床前的各项工作,就是为了将来为人类更好地服务。科研人员在致力于技术突破的同时,应该更深入思考事关人类长远利益的问题。目前,人类胚胎基因编辑研究而引发的包括社会公平、安全性、权利冲突等众多伦理问题的争论,引起了社会的广泛关注,开启了民众对这一问题的深入思考。这也为我们最终掌握这一技术并早日为人类造福提供了思想基础。面对新技术的进步,我们不能固步自封,飞速发展的技术给伦理价值观带来了巨大冲击,同时也促进了伦理观的发展。总之,只有把人类胚胎基因编辑技术应用和伦理问题放在人与自然关系这一大命题中考虑,我们才能用最符合世界科技发展的伦理观来迎接人类的整体进步,承担起对自然和未来的责任和义务。

REFERENCES

- [1] BAK R O, GOMEZ-OSPINA N, PORTEUS M H. Gene editing on center stage [J]. Trends Genetics, 2018, 34(8): 600-611.
- [2] DICKINSON D J, PANI M, HEPPERT J, et al. Streamlined genome engineering with a self-excising drug selection cassette [J]. Genetics, 2015, 200(4): 1035-1049.
- [3] JAO L E, WENTE S R, CHEN W. Efficient multiplex biallelic zebrafish genome editing using a CRISPR nuclease system [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(34): 13904-13909.
- [4] PORT F, CHEN H M, LEE T, et al. Optimized CRISPR/Cas tools for efficient germline and somatic genome engineering in Drosophila [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(29): E2967-2976.
- [5] WANG H, YANG H, SHIVALILA C, et al. One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering [J]. Cell, 2013, 153(4): 910-918.
- [6] ISHINO Y, SHINAGAWA H, MAKINO K, et al. Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in Escherichia coli, and identification of the gene product [J]. J Bacteriol, 1987, 169(12): 429-5433.

- [7] CONG L, RAN F, COX D, et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems [J]. Science, 2013, 339(6121): 819-823.
- [8] MAKAROVA K S, HAFT D, BARRANGOU R, et al. Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems [J]. Nat Rev Microbiol, 2011, 9(6): 467-477.
- [9] 邱仁宗. 基因编辑技术的研究和应用: 伦理学的视角[J]. 医学与哲学, 2016, 7(552): 1-7.
- [10] STEINHART Z, PAVLOVIC Z, CHANDRASHEKHAR M, et al. Genome-wide CRISPR screens reveal a Wnt-FZD5 signaling circuit as a druggable vulnerability of RNF43-mutant pancreatic tumors [J]. Nat Med, 2016, 23(1): 60-68.
- [11] NELSON C E, HAKIM C, OUSTEROUT D, et al. *In vivo* genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy [J]. Science, 2016, 351(6271): 403-407.
- [12] EYQUEM J, MANSILLA-SOTO J, GIAVRIDIS T, et al. Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection [J]. Nature, 2017, 543(7643): 113-117.
- [13] GALVANI A P, NOVEMBRE J. The evolutionary history of the CCR5-Δ32 HIV-resistance mutation [J]. Microbes Infect, 2005, 7(2): 302-309.
- [14] NOVEMBRE J, GALVANI A P, SLATKIN M. The geographic spread of the CCR5 Δ32 HIV-resistance allele [J]. PLOS Biol, 2005, 3(11): e339.
- [15] YE L, WANG J, BEYER A, et al. Seamless modification of wild-type induced pluripotent stem cells to the natural CCR5Δ32 mutation confers resistance to HIV infection [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(26): 9591-9596.
- [16] HU W, KAMINSKI R, YANG F, et al. RNA-directed gene editing specifically eradicates latent and prevents new HIV-1 infection [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(31): 11461-11466.
- [17] LIANG P, XUY, ZHANG X, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes [J]. Protein Cell, 2015, 6(5): 363-372.
- [18] KANG X, HE W, HUANG Y, et al. Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing [J]. J Assist Reprod Genet, 2016, 33(5): 581-588.
- [19] 张旭. 技术时代的责任伦理学: 论汉斯·约纳斯[J]. 中国人民大学学报, 2003(2): 66-71.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 邱仁宗, 翟晓梅. 有关机构伦理审查委员会的若干伦理和管理问题[J]. 中国医学伦理学, 2013(26): 545-550.

收稿日期: 2018-12-11

(本文责编: 曹粤锋)