

DOI: 10.13376/j.cbls/2022145

文章编号: 1004-0374(2022)10-1317-10



于建荣, 研究员, 中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心主任、上海市科技情报学会副理事长、上海市图书馆行业协会副会长等, 主要从事生命科学及相关学科领域的战略情报和学科情报研究。

基因编辑技术监管现状研究

张丽雯¹, 刘加兰², 王洪^{1,3}, 于建荣^{1*}

(1 中国科学院上海营养与健康研究所, 中国科学院上海生命科学信息中心, 上海 200031;

2 中国科学院昆明动物研究所, 昆明 650201; 3 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 基因编辑因其“精确性、易用性、低成本”的技术优势掀起了全世界的研究热潮。尤其是 2013 年 CRISPR 技术的诞生, 带动基因编辑飞速发展, 已广泛应用于医学、农业、工业、环境等领域, 也引发了一系列关于安全及伦理风险的讨论, 其中“自上而下”的监管将发挥重要作用。本文概述了近年来基因编辑技术的应用进展和问题探讨, 从人类、植物、动物基因编辑三方面出发, 重点梳理了国际及我国的基因编辑监管现状, 并对我国的基因编辑监管提供咨询参考建议。

关键词: 基因编辑; 应用; 风险; 监管

中图分类号: G35; Q78 **文献标志码:** A

Current supervision status of gene editing technology

ZHANG Li-Wen¹, LIU Jia-Lan², WANG Hong^{1,3}, YU Jian-Rong^{1*}

(1 Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650201, China; 3 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Gene editing has aroused a worldwide research upsurge for the advantages of accuracy, usability, and low cost. The birth of CRISPR technology in 2013 drove the rapid development of gene editing, which has been widely used in medicine, agriculture, industry, environment and so on, and also triggered a series of discussions on safety and ethical risks. “Top-down” supervision plays an important role. Focusing on human, plant and animal gene editing, in this paper we summarize the application progress and problem discussion of gene editing technology, comb the current situation of gene editing supervision in China and abroad, and propose some suggestions on supervision.

Key words: gene editing; application; risk; supervision

收稿日期: 2022-07-22

*通信作者: E-mail: jryu@sinh.ac.cn

近年来，人类基因编辑、作物基因编辑技术领域保持很高的研究热度，如2015年CRISPR/Cas9技术首次应用于人类，2022年全球首款基因编辑番茄在日本上市。这一方面可以带动相关领域快速发展，另一方面，其误用、滥用、谬用可能对公共安全带来危害，发展过程伴随着监管方面的长期讨论。本文从人类、植物、动物基因编辑三方面出发，重点梳理了国际及我国的基因编辑监管现状，并对我国的基因编辑监管提供咨询参考建议。

1 基因编辑技术研究及引发的相关问题探讨

1.1 基因编辑技术研究和应用快速发展

自2013年CRISPR/Cas技术诞生，基因编辑领域飞速发展，相关研究论文数量呈现指数增长趋势。据Web of Science核心合集数据库，截至2021年，基因编辑技术相关论文数量达到近4万篇，年均增长率超过20%。

近年来，基因编辑技术在工具优化和开发等方面不断取得重要突破。研究人员不断开发可拓宽靶向范围、提高效率和特异性的Cas核酸酶，优化CRISPR工具，如CRISPR/Cas14a1^[1]、CRISPR/CasX^[2]、CRISPR/CasF^[3]、CRISPR/Cas12f1^[4]等，实现了C到A/G的单碱基替换^[5]、多DNA片段的同时编辑^[6]、线粒体DNA的精准编辑^[7]等，新技术的开发为促进基因组的高效编辑提供了可能。同时，在碱基编辑器、引导编辑器方面也取得突破。例如，美国Broad研究所基于CRISPR/Cas13系统开发了TRM编辑器，仅需融合蛋白和向导RNA就能实现细胞核和细胞质内的m⁶A精准编辑^[8]；哈佛大学研究团队先后开发了第一至第五代引导编辑(prime editor, PE)系统^[9]，逐渐解决了编辑效率低的问题，用于构建和治疗疾病模型；华东师范大学等开发了新型基因编辑FAST系统^[10]、双功能碱基编辑器A&C-Bemax^[11]，为基因功能研究及疾病治疗提供了新型基因编辑工具；中国科学院遗传与发育生物学研究所在水稻和小麦中建立并优化了适用于植物的引导编辑器PPE (plant prime editor)^[12]、ePPE (engineered plant prime editor)^[13]等，为实现农作物的精准基因编辑提供了技术支撑。

基因编辑技术在农作物及动物育种、食品改良等领域的应用发展十分迅速。2012年以来，全球陆续研发出糯玉米、抗病油菜、抗褐变马铃薯、高番茄红素番茄等70多种基因编辑农产品^[14]，高油酸大豆油^[15]、富含 γ -氨基丁酸番茄^[16]、体重快速增

长的河豚^[17]、可食肉量增加的真鲷^[18]等基因编辑动植物产品已分别在美国、日本被批准上市销售。2022年3月，美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)宣布一款基因编辑肉牛产品风险低且不会引发安全性问题，为低风险的基因编辑动物产品进入市场奠定基础^[19]。我国已陆续在水稻、玉米、小麦中成功构建了相应基因编辑系统，培育出了高油酸大豆、香味玉米、低镉水稻、抗病小麦等。例如，中国科学院遗传与发育生物学研究所利用CRISPR/Cas基因编辑技术研发出具有抗白粉病且生长发育正常的小麦新种质Tamlo-R32，这将促进具有持久抗病性高产作物品种的开发^[20]。

基因编辑技术在疾病治疗领域表现出良好的应用潜力，为一些没有其他有效治疗手段的疾病提供了治愈可能。一些针对晚期难治性骨髓瘤、转移性肉瘤非小细胞肺癌、转甲状腺素蛋白淀粉样变性等疾病的临床试验陆续开展，临床结果良好。例如，CRISPR Therapeutics和Vertex Pharmaceuticals公司联合开发的基因编辑疗法已成功治愈 β -地中海贫血症和镰刀状细胞贫血症，展现良好前景^[21]。北京大学利用CRISPR基因编辑技术在人造血干细胞中使CC趋化因子受体5(C-C chemokine receptor 5, CCR5)基因失活，并将其移植到感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)伴有急性淋巴细胞白血病的患者体内，在全球首次证明了基因编辑的成体造血干细胞移植的可行性和在人体内的安全性，对于推动基因编辑技术治疗多种疾病的临床研究具有重要参考价值和临床意义^[22]。

1.2 基因编辑技术引发的相关问题讨论

基因编辑技术在快速发展的同时，伴随着风险-收益的长期讨论，以下从基因编辑技术自身存在的安全风险、带来的生态及伦理问题等角度进行阐述。

1.2.1 自身存在“脱靶”“嵌合”等安全风险

技术层面，基因编辑可能会导致应用过程中的诸多不确定性，因此有待进一步完善。存在的风险包括：脱靶效应(导致非目标基因出现突变)^[23]、嵌合现象(基因编辑效率低导致仅有部分细胞被编辑)^[24]、免疫反应(人体中存在Cas9蛋白抗体)^[25]以及其他不可预知的“风险”等。例如，Mitalipov等^[26]发现尽管基因编辑可用于基因校正，但编辑范围会超出目标区域，导致出现非预期的DNA片段插入或缺失；Taipale等^[27]发现使用CRISPR/Cas9技术引起的DNA双链断裂可能产生p53基因功能抑制，增加患者罹患癌症的风险；Sinha等^[28]也发

现基于 CRISPR/Cas9 基因编辑技术的疗法会使携带致癌突变的细胞富集。此外, 有学者认为, 在作物育种中, 基因技术自身存在的脱靶等不会阻碍其应用, 与传统诱变技术相比, 基因编辑技术精准靶向目标位点, 可很大程度上减少随机突变带来的非预期效应, 大大提高技术的安全性^[29]。

1.2.2 使用会造成“基因污染”等生态问题

生态层面, 基因编辑技术对自然进化提出了挑战。一方面, “多代效应”后果难以评估, 现有技术不能保证经过编辑的基因在遗传过程中不会发生突变, 不会出现新的基因缺陷, 可能会人为增加人类出现遗传问题的风险^[30]。另一方面, 基因编辑技术又可分为寡核苷酸定点突变技术 (oligonuclease directed mutagenesis, ODM) 与定点核酸酶技术 (site-directed nucleases, SDN) 两大类。根据诱导目标 DNA 损伤修复机制的不同, SDN 技术可分为 SDN-1、SDN-2、SDN-3 等 3 种类型。其中, SDN-1 通过非同源性末端连接机制 (non-homologous end joining, NHEJ) 进行修复, 不涉及外源基因引入; SDN-2 与 SDN-3 使用外源 DNA 作为模版进行重组。而“基因污染”一般是由基因重组引起的, 一旦与其他物种繁殖、传播, 有可能破坏生态平衡。基因编辑过程中是否涉及外源基因的引入成为关注重点。有专家认为, 目前基因编辑还存在一些“不为人知”的风险, 可能导致基因组发生系列变化, 影响生物多样性、水体与土壤、人类健康及食品生产; 也有学者认为, 基因编辑技术的快速和广泛适用性不构成该技术特有的风险, 目前过高估计了该技术可能带来的意外影响。

1.2.3 临床应用带来“社会公平”等伦理问题

社会层面, 基因编辑技术可能会: (1) 对社会公平与正义产生冲击, 导致社会等级分化加剧, 引发社会发展伦理问题, 若利用基因编辑技术对影响个体外貌、身高、智商的遗传基因进行编辑, 剔除劣等基因, 保留优质基因, 会加剧社会中存在的不平等; (2) 使得人类本性尊严出现异化, 基因编辑技术的临床应用不是普通人群能够获取的, 受科技发展程度、经济条件等影响, 也会间接对其他个体的权利和地位造成侵害。

2 国际基因编辑监管现状

2.1 明确禁止“以生殖为目的”的人类基因编辑

全球主要国家基于人类基因编辑的研究类型 (体细胞与生殖细胞基因编辑) 及阶段 (基础研究与

临床研究) 进行监管。对于人类基因编辑的基础研究, 通常不予限制, 可以在现有的管理条例框架下进行; 对于人类基因编辑的临床研究则较为谨慎, 在短期内应避免临床应用。

围绕“是否以生殖为目的”, 近百个国家制定了基因编辑修改早期人类胚胎、配子或其前体细胞的相关法律、法规、指南等。对于以生殖为目的的可遗传的人类基因编辑, 全球 75 个国家颁布法律禁止“用于妊娠”; 其中, 哥伦比亚、巴拿马、比利时、意大利、阿拉伯联合酋长国等 5 个国家分别在“旨在减轻痛苦或改善人的健康”“消除或减少遗传缺陷或严重疾病”“特定治疗目的”“仅用于治疗 and 诊断目的”“治疗性基因改造”方面指出了禁止的例外情况。对于不以生殖为目的的种系基因编辑, 美国、英国、泰国、日本、中国等 11 个国家允许在监管内进行相关研究^[31]。从政策上来看, 不论是否以生殖为目的, 阿尔巴尼亚、巴林、白俄罗斯和克罗地亚明确禁止所有涉及人类胚胎的研究 (表 1)。

2.1.1 美国: 以联邦资助为导向, 形成较为完整的监管体系

美国没有发布彻底的国家层面的基因编辑禁令, 在人类基因编辑的基础研究、临床试验、治疗产品研发等环节, 建立了较为完备的管理体系, 由 FDA、美国国立卫生研究院 (National Institute of Health, NIH) 共同监管。表 2 简述了美国在基础研究、临床试验、治疗产品研发各环节的监管情况。

NIH 不允许联邦资金资助人类胚胎修饰的研究。1995 年通过的《迪奇-维克修正案》(Dickey-Wicker Amendment) 禁止联邦资金资助“创造或破坏人类胚胎的研究”, 禁止州政府或私人对人类胚胎相关研究的资助。2015 年, NIH 引用《迪奇-维克修正案》, 宣布“不会资助使用人类胚胎的基因编辑技术”, 但在 2018 年发布报告称将通过共同基金来支持基因编辑技术在基因治疗中的应用, 允许基因编辑技术的相关治疗研究。

FDA 依据《公共卫生服务法》(PHS Act) 和《联邦食品、化妆品和药品法》(FD & C Act) 对基因编辑产品 (包括基因疗法) 的疗效、安全性等进行监管, 并发布《人类受试者保护条例》(21 CFR 50) 和《健康保险携带和责任法案》(Health Insurance Portability and Accountability Act), 高度重视保障受试者的隐私安全和知情同意权, 对临床试验的伦理规范提出明确要求。2022 年 3 月, FDA 发布涉及人类基因

表1 全球用于生殖和不用于生殖的人类种系基因编辑监管情况^[31]

类别	全球主要国家/地区人类基因编辑监管情况(不用于生殖)		全球主要国家/地区人类基因编辑监管情况(用于生殖)	
	国家数量	国家	国家数量	国家
许可	11	布隆迪、中国、刚果、印度、伊朗、爱尔兰、日本、挪威、泰国、英国、美国	0	无
禁止	19	阿尔巴尼亚、奥地利、巴林、白俄罗斯、巴西、加拿大、哥斯达黎加、克罗地亚、德国、希腊、黎巴嫩、马来西亚、马耳他、巴基斯坦、沙特阿拉伯、瑞典、瑞士、乌拉圭、梵蒂冈	70	阿尔巴尼亚、阿根廷、澳大利亚、奥地利、巴林、白俄罗斯、贝宁、波斯尼亚和黑塞哥维那、巴西、保加利亚、布隆迪、加拿大、智利、中国、刚果、哥斯达黎加、克罗地亚、塞浦路斯、捷克共和国、丹麦、爱沙尼亚、芬兰、法国、格鲁吉亚、德国、希腊、匈牙利、冰岛、印度、伊朗、爱尔兰、以色列、日本、肯尼亚、拉脱维亚、黎巴嫩、立陶宛、马来西亚、马耳他、墨西哥、摩尔多瓦、黑山、荷兰、新西兰、尼日利亚、北马其顿、挪威、阿曼、巴基斯坦、波兰、葡萄牙、卡塔尔、罗马尼亚、俄罗斯、圣马力诺、沙特阿拉伯、塞尔维亚、斯洛伐克共和国、斯洛文尼亚、韩国、西班牙、瑞典、瑞士、泰国、突尼斯、土耳其、英国、美国、乌拉圭、梵蒂冈
禁止，但有例外	4	哥伦比亚、芬兰、意大利、巴拿马	5	比利时、哥伦比亚、意大利、巴拿马、阿拉伯联合酋长国
不确定	6	布基纳法索、荷兰、尼日利亚、葡萄牙、新加坡、突尼斯	3	布基纳法索、新加坡、乌克兰
无相关信息	56	阿根廷、澳大利亚、比利时、保加利亚、中非共和国、智利、古巴、塞浦路斯、捷克共和国、丹麦、埃及、爱沙尼亚、法国、格鲁吉亚、几内亚、匈牙利、冰岛、以色列、牙买加、肯尼亚、拉脱维亚、立陶宛、卢森堡等	18	安提瓜和巴布达、亚美尼亚、巴巴多斯、中非共和国、古巴、埃及、几内亚、圭亚那、牙买加、卢森堡、纳米比亚、秘鲁、南非、坦桑尼亚、特立尼达和多巴哥、乌干达、越南、赞比亚

编辑的人类基因治疗产品的指导文件草案，指出至少要临床随访 15 年，以监测潜在风险。

2.1.2 欧盟：坚持立法先行，持谨慎态度严格监管

欧盟在人类基因编辑方面整体上持谨慎态度，基本达成“禁止将基因编辑运用于生殖细胞”的共识，由欧盟委员会 (European Commission, EC)、欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 和欧洲医学院联合会 (Federation of European Academies of Medicine, FEAM) 进行监管。

人类基因编辑监管的主要方向是生物医学 / 基因治疗产品相关，以《欧洲人权和生物医学公约》(1997 年，又称奥维耶多公约) 和《欧盟基本权利宪章》(2000 年) 为指导，强调基因编辑的运用必须仅限在诊疗范围内，且不得改变后代的基因组。2022 年 1 月，欧盟临床试验法规 536/2014 (EU-CTR)

生效，替代了欧盟临床试验指令 2001/20/EC (EU-CTD)，禁止 27 个成员国进行可能对生殖系造成修改的基因治疗试验。

除欧盟的地区性立法，各成员国也不断出台相关法律。例如，德国在人类胚胎方面的监管较为严格，早在 1990 年就颁布了《基因技术规制法》(1993、2010、2019 年进行修订)，高度重视“考虑人类的伦理价值、生命和健康”；于 1991 年颁布《胚胎保护法》，禁止人工培育人类胚胎；2011 年《胚胎植入前诊断法》允许在胚胎植入前进行基因诊断，但对人类生殖细胞的基因编辑始终保持禁止态度。法国以生物医学办公室为主管机构，通过《生物伦理法案》对人类基因编辑进行监管，禁止生殖性和治疗性克隆，允许干细胞相关研究（如在胚胎植入前进行基因诊断）。

表2 美国基础研究、临床试验、治疗产品研发各环节监管情况^[32-33]

环节	监管机构	内容	法律法规
基础研究	IBCs	对人体组织和细胞开展的基因编辑基础研究在实验室中进行	《迪奇-维克修正案》、《公共卫生服务法》、
临床试验	IBCs、IRBs、RAC、CEBR	进行任何生殖基因编辑时需谨慎、禁止资助“创造或破坏人类胚胎的研究”、禁止开展生殖细胞基因编辑的人体临床试验	《联邦食品、化妆品和药品法》、《人类受试者保护条例》、《人类胚胎干细胞研究指南》、《临床实验室改进修正案》
治疗产品研发	CEBR	禁止开展可遗传的种系基因治疗	

2.1.3 日本: 允许人类胚胎基因编辑, 禁止用于妊娠与大多数国家相比, 日本的种系基因编辑监管相对较宽松。2018年, 日本针对人类基因编辑技术的应用制定了专门的指南草案, 允许在人类胚胎上使用基因编辑工具, 仅限于提高生殖医学水平的基础科学研究, 禁止将被修改的受精卵植入母体, 更不允许让已经接受基因修改的婴儿诞生, 但没有具体的指南来指导如何使用 CRISPR-Cas9 等工具在人类 DNA 上进行精确的修改^[34]。

2.2 植物基因编辑方面, 形成“宽松-谨慎-中间”等3种监管模式

随着基因编辑作物商业化进程的加快, 各国对基因编辑作物监管的重视程度不断提高, 欧盟、美国、加拿大、日本、澳大利亚等国家/地区制定了较明确的法律法规, 围绕“基因编辑过程是否涉及外源基因, 是否将基因编辑作物按照转基因作物标准进行监管”采取宽松型、谨慎型、中间型3种不同的监管模式。表3总结了各主要国家/地区植物基因编辑监管情况。

2.2.1 “宽松型”: 以美国为代表, 基于产品的宽松监管

美国、阿根廷、加拿大、巴西、智利、日本等国家基于“个案分析”, 以基因编辑作物的最终产品作为监管对象, 主要考虑产品的安全性、新颖性, 审批流程相对精简, 批准了一定数量的基因编辑产品。

以美国为例, 1986年, 美国政府颁布“生物技术监管协同框架 (Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology)”, 明确以产品安全性为导向对包括基因编辑技术在内的生物技术产品进行监管, 由农业部 (United States Department of Agriculture, USDA)、FDA 和环境保护局 (Environmental Protection Agency, EPA) 共同管理^[37]。2018年, USDA 发表声明称不对利用基因编辑技术改造过的作物进行监管, 扩

大了传统的作物育种工具, 可更快更准地引入新性状, 推动了基因编辑作物的研发进程^[38]。2020年, USDA 动植物卫生检验局 (Animal and Plant Health Inspection Service, APHIS) 发布生物技术作物管理新规定, 确定了 SECURE (可持续、生态、一致、统一、负责任、高效) 规则^[39], 明确绝大部分基因编辑农产品可免除监管, 并通过豁免与确认、监管状态审查、许可程序进一步简化了监管方式^[40]。

2.2.2 “谨慎型”: 以欧盟大部分国家为代表, 基于过程的严格监管

欧盟对基因编辑产品持谨慎态度, 大部分国家将基因编辑作物与转基因作物等同监管, 主张对过程进行监管, 提出只要开发过程中涉及 DNA 重组技术, 即使未引入外源基因, 都应接受严格的安全性评价和监管^[41]。

欧洲法院于2018年作出裁定: 基因编辑植物属于转基因生物 (Genetically Modified Organism, GMO), 需接受与 GMO 相同的监管程序, 引发各科学团体和产业组织等展开讨论。Callaway^[42]认为该裁定将阻碍基因编辑技术的发展, 限制其在作物育种中的应用。2020年, 全欧科学院 (All European Academies, ALLEA) 发布“Genome Editing for Crop Improvement”报告^[43], 再次呼吁取消对转基因作物的限制, 建议允许使用不包含外源基因片段的基因编辑技术。

2021年以来, 欧盟对基因编辑等新兴生物技术的态度在逐步转变。2021年4月, 欧盟委员会发布“新兴基因组技术 (New Genomic Techniques, NGT)”报告^[44], 强调 NGT 技术在实现欧洲绿色协议和生物多样性战略目标中的重要性, 认为目前的转基因法规不适用于某些 NGT 及其产品 (不含外源基因); 9月, 发布基因编辑植物监管框架^[45]并征询第一轮公众意见, 包括风险评估和审批应基于风险类别具体分析、适当调整监管法规及实施机制等内容, 旨在保护人类和动物健康及环境安全, 第二轮意见征

表3 全球主要国家/地区植物基因编辑监管情况^[35-36]

监管模式	国家/地区	监管机构	批准的基因编辑作物	管理条例	SDN1	SDN2	SDN3
宽松型	美国	USDA/APHIS、FDA和EPA	玉米(2018)、番茄(2018)、大豆(2017)、亚麻(2017)、蘑菇(2016)、不褐变苹果	Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology New SECURE rules (2020)	放松监管	放松监管	个案分析
	加拿大	食品检验局(CFIA)	不褐变马铃薯(2016)、抗除草剂油菜(2015)	Directive 94-08 (Dir 94-08) Assessment Criteria for Determining Environmental Safety of Plants with Novel Traits	基于新颖性	基于新颖性	基于新颖性
	阿根廷	生物安全委员会(CONABIA)	HB4抗旱小麦(2020)	Resolution No. 173/15 (2015)	放松监管	放松监管	放松监管(若不为转基因)
	巴西	国家生物技术委员会 (CTNBio)	无	Normative Resolution No. 16 (2018)	放松监管	放松监管	放松监管(若不为转基因)
	智利	农业和畜牧业服务部(SAG)	无	Introduction of methodological procedure (2017)	放松监管	放松监管	放松监管(若不为转基因)
中间型	日本	农林渔业部(MAFF)	番茄(2021)	GMO as defined under Cartagena Act (2019)	放松监管	放松监管	受监管
	澳大利亚	澳大利亚和新西兰食品标准局 (FSANZ)	无	Gene Technology Act (Measures No. 1) to regulations (2019)	放松监管	放松监管	受监管
	印度	印度科技部、基因工程鉴定委员会(GEAC)	无	Regulatory Framework and Guidelines for Risk Assessment (2020)	开发中	开发中	开发中
谨慎型	欧盟	欧盟委员会(EC)	无	18/2001/EC (2001) Directive	受监管	受监管	受监管
	新西兰	澳大利亚和新西兰食品标准局 (FSANZ)	无	(2001) after court decision in case C-528/16 Hazardous Substances and New Organisms Act (1998) after court decision NZHC 1067 (2014)	受监管	受监管	受监管

询已于2022年4月29日展开。

2.2.3 “中间型”：以澳大利亚为代表，基于不同阶段的分类监管

“中间型”监管模式(澳大利亚、印度等)介于美国与欧盟之间，亦为基于过程的监管，放松了对SDN-1技术的管制。

澳大利亚由基因技术监管专员办公室(Office of the Gene Technology Regulator, OGTR)负责基因编辑产品研发过程的监管，于2019年对《基因技术法案》进行第4次修订，宣布若基因编辑技术没有引入外源基因，则不再进行监管^[46]，即SDN-1类产品无需监管；SDN-2和SDN-3类产品涉及同源重组，需要进行监管。印度的基因编辑监管与澳大利亚类似，由科技部、基因工程鉴定委员会负责监管。2020年，印度科技部发布《基因编辑生物：风险评估的监管框架和指南》(草案)，并于2022年5月发布最终版指南^[47]，指出不含外源DNA的基因编辑植物不受“1989年规则”约束，其他基因编辑植物将继续接受监管。

2.3 动物基因编辑方面，制定法规把实验动物福利放在首位

在动物基因编辑方面，实验动物的福利问题为首要考虑。实验动物福利法律体系在多个国家/地区中逐步得到确立，基本涵盖了实验动物各方面的需求，改善了实验动物的生存状况。

例如，英国《禁止虐待动物法令》(1822年)是人类历史上第一部反对人类任意虐待动物的法令，是人类与动物关系史上的重要里程碑。1965年，美国NIH发布“实验动物的饲养和使用指南”(2012年修订第八版)，是动物饲养、应用最基本的参考标准和科学、人道、伦理学的原则。《实验动物福利法》《动物福利法》也要求对动物进行实验处理和使用的每个研究室必须建立动物管理与使用委员会，要求确保非人灵长类动物的心理健康福利。欧盟《保护实验用动物指令》在1986年发布的指令基础上，扩大了动物福利的保护范围，对非人灵长类实验作出规定，并提高了对机构的监管要求；葡萄牙明文禁止将动物用于会使动物发生争斗甚至伤害的实验中；荷兰《动物实验法》明确规定了动物实验的许可证制度，需先以书面形式提出申请，申请期间不得私自进行相关实验。

此外，澳大利亚《实验动物管理和使用法规》涵盖了所有有生命的非人脊椎动物，明确了研究者和机构的责任，并为科研和教学活动中的动物人道

行为提供指导。日本《人道处置与管理动物法》明确规定应尽量少使用实验动物，减少实验动物所承受的痛苦。

3 我国基因编辑监管现状

3.1 对基因编辑技术的人体应用，立法层次逐渐提升

我国未对基因编辑及基因编辑的医学应用进行单独立法。监管机构包括科学技术部、国家卫生健康委员会和国家药品监督管理局等。

近30年来，我国颁布了多项涉及人的基因编辑的法律规范(图1)。2018年前，围绕基因编辑的临床应用及相关伦理问题，我国主要颁布部门规章或者规范性文件，例如《人类辅助生殖技术管理办法》《干细胞临床研究管理办法》《细胞治疗产品研究与评价技术知道原则(试行)》《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》，对涉及人的基因编辑相关研究及临床试验等进行监管，监管规范的立法层次较低，缺乏足够的强制力与威慑力。

2019年至今，我国不断加强相关制度建设，不断向法制化迈进。2020年以来，人体基因编辑被逐步写入《中华人民共和国基本医疗卫生与健康促进法》《中华人民共和国民法典》《中华人民共和国生物安全法》《中华人民共和国刑法》等法律，从总体国家安全观的角度进行监管，对包括基因编辑技术在内的生物技术安全管理及违法责任作出系统性规定。尤其是《中华人民共和国刑法修正案(十一)》明确了与生物安全相关的具体犯罪行为，新增非法进行人类基因编辑、克隆罪，明确了国家对于非法进行人类基因编辑、克隆行为的监管立场，对于将基因编辑、克隆的人类胚胎植入人体或者动物体内，或者将基因编辑、克隆的动物胚胎植入人体内，情节严重的，将处以刑罚。

3.2 对植物基因编辑的监管，长期参照转基因产品进行

长期以来，我国植物基因编辑或基因编辑作物参照转基因产品进行监管，在农业转基因技术的管理方面已制定了较完善的政策规定，先后颁布《基因工程安全管理办法》《农业生物基因工程安全管理实施办法》《农业转基因生物安全管理条例》《农业转基因生物进口安全管理办法》《转基因植物安全评价指南》等，对转基因植物或转基因食品的安全性进行了规定，暂时缺少将基因编辑作物和转基因作物进行科学界定、区分和监管的法律规定。

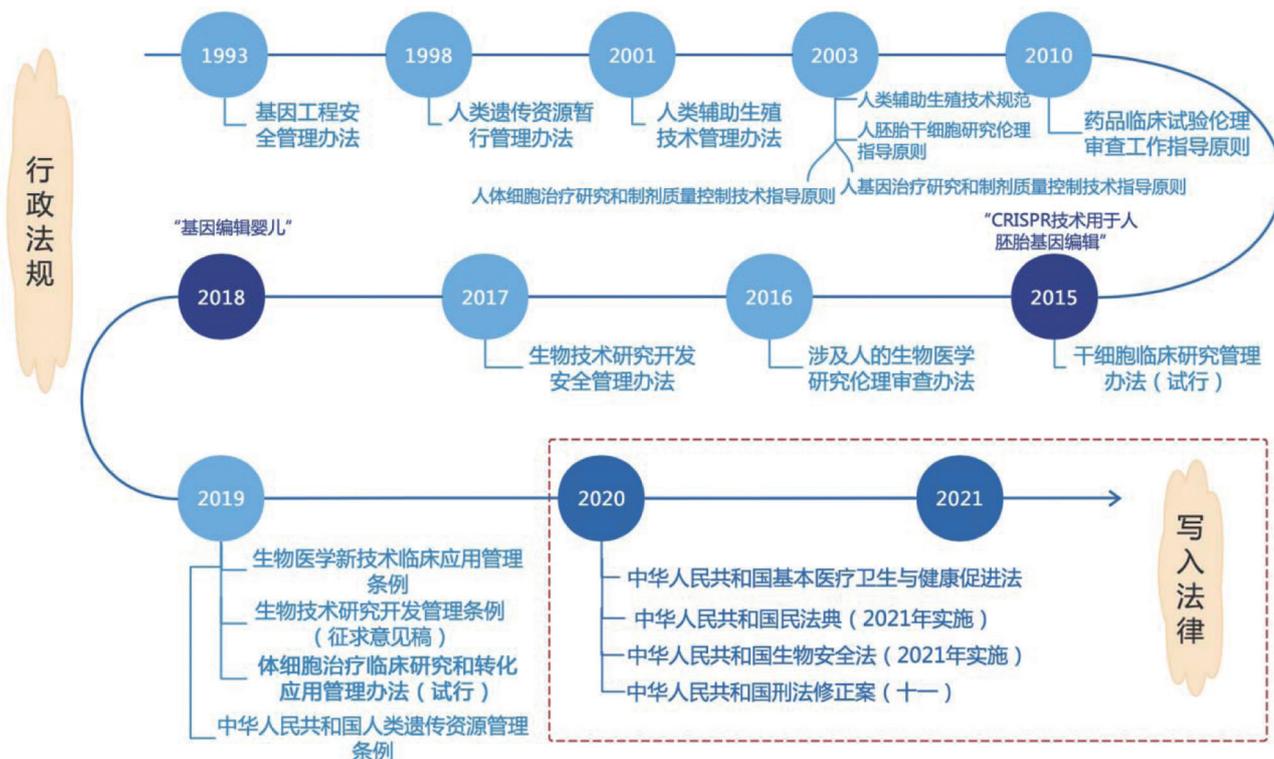


图1 我国涉及人的基因编辑的相关事件及主要法律规范

由于我国基于 CRISPR/Cas 的作物基因编辑技术的快速发展,在国际上达到“并跑”甚至“领跑”水平,对植物基因编辑的应用以及安全监管的关注度也持续上升,我国在监管层面也逐渐做出改变。2022年1月,农业农村部制定公布了《农业用基因编辑植物安全评价指南(试行)》,首次从规范层面将“基因编辑”概念从“转基因”中区别出来,根据是否引入外源基因及风险程度制定相应申报流程,指出目标性状不增加环境安全和食用安全风险的基因编辑植物,中间试验后即可申请生产应用安全证书,无需申请冗长的田间试验。这拉开了我国基因编辑技术的立法序幕,对我国基因编辑生物育种技术研发与产业推动具有里程碑意义。

3.3 对基因编辑技术的动物研究,重视实验动物伦理问题

在我国,实验动物的伦理及监管在改革开放以后逐渐引起重视。1988年,《实验动物管理条例》是我国为加强实验动物的管理工作,保证实验动物质量而制定的第一部实验动物管理法规。2006年,科技部发布《关于善待实验动物的指导性意见》(2021年修订),是我国第一个关于实验动物福利和动物实验伦理的法规性文件,倡导“减少、替代、优化”的“3R”原则。该法规颁布以来,全国有关

生产或使用实验动物的单位相继成立了实验动物伦理委员会。在伦理监管专门的标准制定方面,国家标准 GB/T 35892-2018《实验动物福利伦理审查指南》已于2018年9月1日起正式实施,标志着我国实验动物的福利伦理工作进入了新阶段。

从我国实验动物管理与伦理审查的流程来看,相关伦理委员会接受有关实验动物项目的申请材料后,按照伦理审查标准操作规范进行初审,对于材料齐全者,由秘书提交伦理委员会审议。

4 思考与建议

分析我国涉及基因编辑的政策法规,存在的问题主要表现为:(1)立法相对滞后,缺乏实效性,未能跟上基因编辑等新兴技术的快速发展步伐,难以及时发挥刚性约束作用;(2)监管政策分散,缺乏针对性,多数监管规范层次低,未形成基因编辑的专门法律,尤其是人类生殖细胞基因编辑的相关法律;(3)公众参与度低,大多没有参与到监管政策的制定和监管过程,信息公开的透明度不高。

为促进基因编辑技术在合理监管范围内的发展、应用,提出以下建议。(1)专门立法,形成监管体系:整合基因编辑技术相关法律规范,形成基因编辑方面的专门法律,进行全面、系统地规制。

(2) 因地制宜, 促进精准监管: 根据基因编辑在临床、作物等不同领域的应用潜能, 出台有针对性的、前瞻性的监管政策, 保障基因编辑的下游应用有序发展。(3) 协同共治, 提升监管效能: 注重公众参与, 有机结合“自上而下”的监管与“自下而上”的监督, 形成政府、机构、公众等“协同共治”的监管体系, 增强决策的透明度和合理性。

[参 考 文 献]

- [1] Harrington LB, Burstein D, Chen JS, et al. Programmed DNA destruction by miniature CRISPR-Cas14 enzymes. *Science*, 2018, 362: 839-42
- [2] Liu JJ, Orlova N, Oakes BL, et al. CasX enzymes comprise a distinct family of RNA-guided genome editors. *Nature*, 2019, 566: 218-23
- [3] Pausch P, Al-Shayeb B, Bisom-Rapp E, et al. CRISPR-Cas Φ from huge phages is a hypercompact genome editor. *Science*, 2020, 369: 333-7
- [4] Wu Z, Zhang Y, Yu H, et al. Programmed genome editing by a miniature CRISPR-Cas12f nuclease. *Nat Chem Biol*, 2021, 17: 1132-8
- [5] Zhao D, Li J, Li S, et al. Glycosylase base editors enable C-to-A and C-to-G base changes. *Nat Biotechnol*, 2020, 39: 35-40
- [6] Thomas GP, Michael A, Brown KR, et al. Genetic interaction mapping and exon-resolution functional genomics with a hybrid Cas9-Cas12a platform. *Nat Biotechnol*, 2020, 38: 638-48
- [7] Sakata RC, Ishiguro S, Mori H, et al. Base editors for simultaneous introduction of C-to-T and A-to-G mutations. *Nat Biotechnol*, 2020, 38: 865-9
- [8] Wilson C, Chen PJ, Miao Z, et al. Programmable m⁶A modification of cellular RNAs with a Cas13-directed methyltransferase. *Nat Biotechnol*, 2020, 38: 1431-40
- [9] Chen PJ, Hussmann JA, Yan J, et al. Enhanced prime editing systems by manipulating cellular determinants of editing outcomes. *Cell*, 2021, 184: 5635-52
- [10] Yu Y, Wu X, Guan N, et al. Engineering a far-red light-activated split-Cas9 system for remote-controlled genome editing of internal organs and tumors. *Sci Adv*, 2020, 6: eabb1777
- [11] Zhang X, Zhu B, Chen L, et al. Dual base editor catalyzes both cytosine and adenine base conversions in human cells. *Nat Biotechnol*, 2020, 38: 856-60
- [12] Lin Q, Zong Y, Xue C, et al. Prime genome editing in rice and wheat. *Nat Biotechnol*, 2020, 38: 582-5
- [13] Zong Y, Liu Y, Xue C, et al. An engineered prime editor with enhanced editing efficiency in plants. *Nat Biotechnol*, 2022, 40: 1394-402
- [14] Nagamine A, Ezura H. Genome editing for improving crop nutrition. *Front Genome Ed*, 2022, 4: 850104
- [15] Calyxt. First commercial sale of Calyxt High Oleic Soybean Oil on the U.S. market[EB/OL]. (2019-02-26) [2022-08-26]. <https://calyxt.com/first-commercial-sale-of-calyxt-high-oleic-soybean-oil-on-the-u-s-market/>
- [16] Dunhill J. Tomato in Japan is first CRISPR-edited food in the world to go on sale[EB/OL]. (2021-09-30)[2022-07-11]. <https://www.iflscience.com/tomato-in-japan-is-first-crispr-edited-food-to-go-on-sale--61108>
- [17] 新华网. 日本批准基因编辑河豚上市销售[EB/OL]. (2021-10-30)[2022-07-09]. http://www.news.cn/2021-10/30/c_1128013423.htm
- [18] Japan embraces CRISPR-edited fish. *Nat Biotechnol*, 2022, 40: 10
- [19] FDA. FDA makes low-risk determination for marketing of products from genome-edited beef cattle after safety review [EB/OL]. (2022-03-07)[2022-07-10]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-makes-low-risk-determination-marketing-products-genome-edited-beef-cattle-after-safety-review>
- [20] Li S, Lin D, Zhang Y, et al. Genome-edited powdery mildew resistance in wheat without growth penalties. *Nature*, 2022, 602: 455-60
- [21] Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *N Engl J Med*, 2021, 384: 252-60
- [22] Xu L, Wang J, Liu Y, et al. CRISPR-edited stem cells in a patient with HIV and acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2019, 381: 1240-7
- [23] Fu YF, Foden JA, Khayter C, et al. High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. *Nat Biotechnol*, 2013, 31: 822-6
- [24] Zuo EW, Cai YJ, Li K, et al. One-step generation of complete gene knockout mice and monkeys by CRISPR/Cas9-mediated gene editing with multiple sgRNAs. *Cell Res*, 2017, 27: 933-45
- [25] Crudele JM, Chamberlain JS. Cas9 immunity creates challenges for CRISPR gene editing therapies. *Nat Commun*, 2018, 9: 3497
- [26] Liang D, Gutierrez NM, Chen T, et al. Frequent gene conversion in human embryos induced by double strand breaks. *bioRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.06.19.162214
- [27] Haapaniemi E, Botla S, Persson J, et al. CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nat Med*, 2018, 24: 927-30
- [28] Sinha S, Barbosa K, Cheng K, et al. A systematic genome-wide mapping of oncogenic mutation selection during CRISPR-Cas9 genome editing. *Nat Commun*, 2021, 12: 6512
- [29] 王慧媛, 刘晓, 薛淮, 等. 完善安全管理, 促进基因编辑作物的科技与产业发展. *植物生理学报*, 2020, 56: 2317-28
- [30] 王慧媛, 李鹏飞, 徐丽娟, 等. 基因编辑技术伦理治理探讨. *中国科学院院刊*, 2021, 36: 1259-69
- [31] Baylis. Human germline and heritable genome editing: the global policy landscape. *CRISPR J*, 2021, 4: 301-2
- [32] 杨渊, 池慧, 高东平, 等. 美国基因编辑监管体系研究及启示. *科技管理研究*, 2020, 40: 20-4
- [33] 杨渊, 池慧, 聂子璐, 等. 美国基因编辑监管机制研究探讨. *医学研究杂志*, 2019, 48: 12-5
- [34] Cyranoski D. Japan set to allow gene editing in human embryos[EB/OL]. (2018-10-03)[2022-07-21]. <https://>

- www.nature.com/articles/d41586-018-06847-7
- [35] Ahmad A, Munawar N, Khan Z, et al. An outlook on global regulatory landscape for genome-edited crops. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 11753
- [36] Global Gene Editing Regulation Tracker. United States: crops/food[EB/OL]. [2022-07-10]. <https://crispr-gene-editing-regs-tracker.geneticliteracyproject.org/united-states-crops-food/>
- [37] Wolt JD, Wang K, Yang B. The regulatory status of genome - edited crops. *Plant Biotechnol J*, 2016, 14: 510-8
- [38] USDA. Secretary Perdue issues USDA statement on plant breeding innovation[EB/OL]. (2018-03-28)[2022-07-08]. <https://www.usda.gov/media/press-releases/2018/03/28/secretary-perdue-issues-usda-statement-plant-breeding-innovation>
- [39] USDA Animal and Plant Health Inspection Service. About the SECURE rule[EB/OL]. (2021-04-29)[2022-07-10]. https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/biotech-rule-revision/secure-rule/secure-about/340_2017_perdue_biotechreg
- [40] 刘旭霞, 杨安珂. 美国SECURE规则评析及其对中国的启示. *中国生物工程杂志*, 2021, 41: 126-35
- [41] 冷燕, 孙康泰, 刘倩倩, 等. 全球基因编辑作物监管趋势研究. *中国生物工程杂志*, 2022, 41: 24-9
- [42] Callaway E. CRISPR plants now subject to tough GM laws in European Union. *Nature*, 2018, 560: 16-7
- [43] ALLEA. Genome editing for crop improvement[EB/OL]. [2022-08-30]. https://allea.org/wp-content/uploads/2020/10/ALLEA_Gen_Editing_Crop_2020.pdf
- [44] European Commission. EC study on new genomic techniques[EB/OL]. (2021-04-29)[2022-07-09]. https://food.ec.europa.eu/plants/genetically-modified-organisms/new-techniques-biotechnology/ec-study-new-genomic-techniques_en
- [45] European Commission. Legislation for plants produced by certain new genomic techniques[EB/OL]. (2021-09-24)[2022-07-09]. https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13119-Legislation-for-plants-produced-by-certain-new-genomic-techniques_en
- [46] Mallapaty S. Australian gene-editing rules adopt 'middle ground'[EB/OL]. (2019-04-23)[2022-08-30]. <https://www.nature.com/articles/d41586-019-01282-8>
- [47] Department of Biotechnology, Government of India. Guidelines for the safety assessment of genome edited plants, 2022[EB/OL]. (2022-05-17)[2022-07-10]. https://dbtindia.gov.in/sites/default/files/Final_%2011052022_Annexure-I,%20Genome_Edited_Plants_2022_Hyperlink.pdf