

遗传学研究领域发展过程中不可忽视的伦理学问题

褚嘉祐

中国医学科学院医学生物学研究所, 昆明 650031



作者简介: 褚嘉祐, 医学遗传学家, 北京协和医学院、中国医学科学院医学生物学研究所教授, 从事血液、肿瘤等方面遗传、分子生物学研究和临床工作 40 余年, 是中国人类基因组项目中《中国不同民族基因组的保存与遗传多样性研究》课题负责人。曾先后担任云南省遗传学会理事长、中华医学遗传学会副主任委员、《遗传》和《国际遗传学杂志》等副主编。现任中国遗传学会科学道德与伦理委员会主任委员, 科技部人类遗传资源管理委员会专家委员。E-mail: chujiy@imbcams.com.cn。

2018 年 11 月 26 日, 南方科技大学贺建奎副教授公开发布消息, 称 1 对名为露露和娜娜的基因编辑婴儿于 11 月在中国诞生。这对双胞胎的 *CCR5* 基因经过修改, 使她们出生后即能天然抵抗艾滋病。该消息一经发布引起国内外科学界和社会公众的关注和震惊。2018 年 12 月 20 日, 国际著名期刊 *Science* 公布了 2018 年度国际上 3 大恶劣科学事件, 贺建奎副教授以妊娠为目的的基因编辑事件入选其中。

在最先和最热烈关注这一事件的伦理学界, 有一些舆论认为中国生命科学领域的科研人员在乱来, 没有底线; 有些人则将这种乱象归因于中国和西方的文化差异, 在西方不能做的事, 在中国就可以做。实际上, 在贺建奎事件以及其他类似事件中, 都有西方某些所谓的科学家在充当推手, 因此我们应当认识到, 像这样想突破生命伦理学底线达到出名目的人不仅在中国有, 国外也有。

应该说, 中国当代生命伦理学的起步相对较晚。20 世纪 80 年代后期, 哲学界以中国社会科学院邱仁宗先生和上海交通大学医学院、原世界卫生组织副总干事胡庆澧先生为代表的一些老前辈通过撰写

专著和论文, 推动了中国生命伦理学的教学, 大批哲学领域的工作者成长为专业的伦理学家。与此同时, 中国的自然科学工作者也在积极学习生命伦理学, 特别是 90 年代初中国在参与国际人类基因组研究等国际合作项目之后, 中国越来越多的自然科学工作者积极应用生命伦理学的原则和理论指导和规范自己的科学研究。因此, 从整体来看, 不能以偏代全, 不能因为个别人的行为而让全体中国科学家的信誉受到损失。

同时我们也应当认识到, 遗传学研究的进步需要科学家与生命伦理学家的共同努力, 在捍卫科学和道德伦理尊严的同时, 让科学更好地为人类造福。从这个角度来说, 科学家与生命伦理学家其实是同一战壕的战友。因此, 我本人不赞成在这一问题上的两种说法——“要给科学划出界限, 让信仰和理性来制约科学发展的方向”。或者认为违反生命伦理学底线的人是“太痴迷科学了, 以致于走到了非理性的一端难以自拔”。

那么, 贺建奎等人的行为到底错在哪儿? 有人甚至认为公众的担忧是因为对新技术的不了解所造

成的, 并列举了试管婴儿诞生后人们从质疑、认识到接受的过程, 难道事实真是如此吗? 根据本人多年从事遗传学研究和伦理学研究的经历, 谈一下我个人在遗传学研究过程中有关生命伦理学问题的思考。

1 科学技术的进展不应背离生命伦理学的基本原则

遗传学科学技术的进展不断扩大伦理学的研究视野, 促使伦理学进行相应的研究。但无论科学技术如何改变, 都应遵循基本的伦理学原则和道德底线。医学遗传学科学技术不断发展, 谁也无法准确预测遗传技术在临床应用层面的潜在问题。以试管婴儿为例, 从 1978 年世界上首例试管婴儿在英国诞生, 到目前已经使全世界几百万不育家庭得到了孩子, 这也经历了一个漫长的过程。首先是技术的改进。所谓的第一代试管婴儿是在早期研究成果上建立的, 被称为体外受精胚胎移植技术; 第二代试管婴儿采用的是卵浆内单精子显微注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)技术; 人们所说的第三代试管婴儿是指胚胎植入前遗传学诊断(preimplantation genetic diagnosis, PGD)技术, 这是 1989 年后才诞生的技术。其实, 人们对试管婴儿从认识到接受的过程, 每一步都不能缺少伦理学的考量, 包括技术上的安全、带来的效益和风险比, 以及知情同意原则。

医学遗传学领域的伦理学思考宗旨是促进、发展和规范临床医学实践和医学遗传科学研究。这不仅包括临床患者的诊断和治疗, 也包括志愿者的受试等传统问题, 还要面向生命科学领域科学的新技术进展及其面临的新问题。遗传伦理学的思维也应该与时俱进, 并跟随临床和科研的发展需要而不断建立和完善相关科学领域中的道德规范、伦理准则和法律框架。但无论科学技术如何改变, 都应遵循基本的伦理学原则: 尊重人、有利/无害和知情同意。

科学技术发展过程中的风险是无法预估的, 但从伦理学的角度必须时时审视科研的社会价值, 承担起研究的责任, 在实践和研究中尊重人, 包括尊重人权和尊严的内涵及外延。信息的充分告知、完整理解和自由同意以及理解的能力是知情同意的 4

个必要条件, 也是尊重人的要素。

有利/无害原则要求我们对新技术用于临床时持十分慎重的态度。只有通过长时期风险/受益评估后才能对某一项技术的使用范围和监管作出决定。

知情同意不是简单的一份签字文件, 没有达到上述 4 个必要条件的知情同意书都不是有效的。在科学技术的不断发展中, 如现阶段贺建奎团队对胎儿进行的基因编辑, 连研究者自己也无法掌控结果, 因此从根本上就无法满足上述知情同意的必要条件中信息的充分告知、完整理解, 受试者无法自由同意, 因此无法达到尊重人的基本要求。这就是伦理层面对未知科学技术不负责任滥用的反对理由。伦理审查委员会在把关知情同意审查的时候, 要对所审核的科学试验项目进行全面、细致的审核, 这是伦理保护的要点。同时还应该注意, 知情同意是保护受试者的必要条件, 但不是充分条件, 科学家应当谨慎考虑, 开展负责任的研究。

伦理审查委员会审查的重点和批准的底线应该是: 严格遵从国际共识和国家相关法规。在我国的法规中, 2003 年国家颁布的《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》和 2015 年颁布的《干细胞临床研究管理办法(试行)》, 为干细胞、基因编辑技术等研究和应用确立了基本准则和应用范围, 是科研人员从事相关生物技术研究与应用的法律依据。此外, 国家颁布的《人类辅助生殖技术管理办法》中也明确规定, 医务人员不得进行各种违反伦理、道德原则的配子和胚胎实验研究及临床工作。可以以研究为目的, 对人体胚胎实施基因编辑和修饰, 但体外培养期限自受精或者核移植开始不得超过 14 天。在胚胎水平进行基因编辑, 只限于研究目的, 应用废弃胚胎。而基于生殖目的的利用基因编辑技术出生的孩子, 是中国的法律与伦理绝对禁止的。2019 年 2 月, 国家卫生健康委员会起草的《生物医学新技术临床应用管理条例(征求意见稿)》开始征求社会意见。意见稿强调, 其中涉及基因编辑、基因转移或基因调控的临床研究被视为高风险生物医学技术, 需要由省级卫生主管部门审核后国务院卫生主管部门审批。

近年来, 世界卫生组织等国际机构也组织专家讨论, 制定了一系列相关文件, 提出一些值得我们参考的意见。例如, 美国国家科学院和美国国家医

学院人类基因编辑科学、医学、伦理指南委员会编著的《人类基因组编辑: 科学、伦理与管理》(曾凡一, 时占祥等译, 上海科学技术出版社 2018 年 2 月第 1 版); 2018 年 7 月英国纳菲尔德生命伦理学会(Nuffield Council on Bioethics) Nordberg Ana 等学者署名发表的相关研究报告《Genome editing and human reproduction: social and ethical issues》(<http://nuffieldbioethics.org/>)。2019 年 3 月 14 日, 国际上 18 位基因编辑领域的权威学者在 *Nature* 期刊发表评论, 呼吁全球全面暂停针对人类生殖细胞基因编辑, 即可遗传性基因编辑的所有临床应用(*Nature*, 2019, 567 (7747): 165)。需要特别指出的是, 该文呼吁的这一“暂停令”并不意味着永久禁止。相反, 科学家们希望先暂停, 认真反思、广泛讨论, 共同建立一个国际框架。这些科学家和伦理学家来自于 7 个国家, 包括张锋、David Liu 以及中国科学家李劲松、魏文胜、邵峰和聂精保等。科学家们强调, 提议的“暂停”并不禁止实验室内以研究为目的生殖系基因编辑, 前提是这些研究不涉及将编辑过的胚胎移植到人的子宫内, 同时这一“暂停”也不包括用于治疗疾病, 如以 DNA 修饰的不可遗传性人类体细胞中的基因组编辑。

综上所述, 目前医学遗传领域的科研人员应该具备以下共识:

(1) 目前阶段基因编辑等新技术可以允许用于体细胞基因治疗, 但禁止用于生殖细胞

人类一些遗传性疾病严重致畸、致残和致死, 给患者带来极大的痛苦, 也给社会带来巨大的负担。人们对基因编辑等新技术寄予希望, 希望有朝一日这些技术给人类带来福音。但基于国际共识, 现阶段基因编辑的临床应用主要还是限于体细胞基因编辑以治疗遗传缺陷或者肿瘤等重大疾病, 不能用于生殖细胞。这类基因编辑的临床目的是治疗疾病, 体细胞基因组编辑的效应只作用于被治疗的病人, 不会遗传给病人的后代。

不能用于生殖细胞的原因还在于无法进行伦理学风险/受益的长远评估。迄今利用基因编辑技术对靶基因进行编辑的准确率尚无法达到 100%, 实际上即使技术评估认为已经达到绝对准确, 也不能随意编辑人类生殖细胞。人类基因池是数十万甚至数百万年进化的结果, 生殖细胞一旦改变, 影响也将是

数十万年, 生物个体基因型的完整性以及物种成员共有的基因组结构完整性将被改变, 这种后果是不可估计的, 应当阻止。

(2) 只能用于疾病的治疗, 但不能用于增强基因、不能用于设计婴儿

基因增强未知的不确定因素太多, 不能确保受试者有确定有利的风险/受益比, 因此也就不能仅仅根据科学家目前想到的理论来推定。

设计婴儿不仅不能保证他们的自身安全和将来的生殖风险, 即使技术可以设计婴儿, 对完美婴儿的标准争议和社会公平等问题也构成无法控制的伦理问题。

(3) 目前阶段不能进行可遗传的基因编辑

鉴于许多严重遗传病都是因单基因突变引起的, 因此有些专家认为对携带这些突变个体的生殖系细胞进行编辑可使他们的后代摆脱遗传这些疾病的风险。但是, 这类对生殖系基因组编辑属于可遗传的基因组编辑。可遗传的基因组编辑是否能够得到允许, 取决于长时期大量的科学实验。伦理学并非因此绝对反对相关实验, 而是主张在相应的管理框架内, 进行实验室内的体外研究。必须有足够的证据找到引起致病的有害基因, 研究证明这一突变基因的改变不会引起除了防治靶向疾病外的其他遗传效应; 对突变基因的编辑是将致病基因转变为正常人群中存在的版本, 且无不良反应。在这些技术实际应用于临床之前, 需要获得该干预措施的有关风险/受益比的可信评价, 需要对受试者进行长期、多代的随访计划。在保证患者隐私的前提下, 试验应在一定范围内公开以便接受可靠的监督。必须在严格的监管条件下, 确保受试者对自己和后代健康和安全的知情同意。显然这些条件目前尚未满足, 因此现阶段不应该允许进行可遗传的基因组编辑。

(4) 目前阶段任何一级机构都不能批准除了治疗或预防疾病目的之外的体细胞或生殖细胞基因编辑的临床试验和临床应用

国际科学界对一些问题的共识是: 就目前而言, 在技术不成熟、相应的社会伦理问题未得到充分讨论解决之前, 我们应当禁止对人类生殖系基因编辑的临床试验和应用。因此, 从根本上不容许临床试验和应用, 必须杜绝任何想突破缺口挑战底线的尝试行为。

2 伦理学的关注和参与是科学进步的重要组成部分, 伦理教育具有重要意义

我国现在的状况是科学教育专注于具体的知识和技术的发展及应用, 严重缺乏人文教育。一些年轻的科学工作者除了自己的专业外, 很少涉猎领域外的书籍。伦理学教育脱节是其中重要的一部分, 而且已经呈现出多种不良后果。一部分科学工作者缺乏对自然的敬畏和对生命的尊重。

因此, 希望自然科学家认真学习生命伦理学, 不要认为这是对科学的束缚, 而要看到这是科学发展不可缺少的部分; 希望每个自然科学工作者认识到生命伦理考量是科研人员和医务人员作出科研计划的必要步骤, 伦理共识应当不只是伦理专家的共识, 也应当成为科研人员、医务人员以及社会各界的共识。

3 伦理学界需要通识整个生命伦理范畴的“大家”, 也需要长期追踪一些特定领域的“专家”

我国的伦理学家多数是从事哲学研究的, 他们有深厚的人文底蕴, 对生命伦理发展的历史和国内外进展非常熟悉, 并保持着与国际伦理学界的密切联系。以邱仁宗和胡庆澧为代表的老一辈生命伦理学家, 在组织创立中国的伦理学界队伍的同时, 代表中国在国际上发声, 展示中国生命伦理学的进步, 以及消除国际上某些人对中国科学界的误解等方面都立下了不朽的功勋。

生命伦理学涉及的领域非常广泛: 医患关系、动物伦理、干细胞治疗、基因编辑, 甚至机器人伦理等等, 每一个领域都有若干伦理问题需要仔细研究。面对当前科学技术进展的迅速变化, 伦理学家不应当被动地跟随个案事后开展针对性研究, 在事件发生后才去介入自己不熟悉的具体专业问题。因此, 我们希望我国的伦理学家, 特别是年轻的伦理学工作者与科研工作者和医师结合, 长期关注和追踪一些固定领域, 成为这一领域的专家, 使伦理学研究更加透彻, 更具有持续研究的深度。甚至进行

一些预测和预防。

4 强烈呼吁健全我国科研伦理审查和监管制度

这次基因编辑事件, 也暴露了我国某些现有伦理审查机构形同虚设的问题。违规的科研工作者可以随意以种种不合规的形式通过伦理审查, 伦理审查委员会成员随意签字, 对受试者保护、对我国科研工作在国际社会上的信誉以及公众对科学的信任, 都造成极大的负面影响。因此, 有必要从国家层面建立完善的科研伦理审查和监管制度。制度设计时, 建议考虑以下问题:

(1) 现有不同单位机构的伦理委员会在人员组成、成员伦理知识培训、成员责任认知和项目评审程序等方面都还存在亟待提升的空间。

(2) 除临床医疗系统外, 目前没有伦理委员会的专业上下级机构, 无专门机构进行基层伦理委员会组成资格的审查和批准, 也无人担负对新担任伦理委员会委员的培训教育。在基层伦理委员会审查项目遇到疑难问题时, 缺乏专家进行深入讨论和指导。

(3) 应当在大学院校、科研部门和医疗卫生等机构建立不同级别的伦理委员会, 上级伦理委员会应当担负培训和指导下级伦理委员会的任务。

(4) 基层伦理委员会审查项目的重点是本部门科研项目是否符合国家现有法律规范和国际伦理共识。

(5) 应当设立独立的国家伦理研究和审查机构, 对健全法律规范、制定技术标准和伦理准则以及在应对科学技术出现的新问题进行研究和决策。

“贺建奎事件”以及类似事件对于中国科学界和伦理学界都是深刻的教训。在科技不断发展、对伦理学不断提出新的挑战的形势下, 希望科学家和伦理学家站在一起, 认真面对。科学家要充分认识伦理考量不是自然科学家的障碍, 它不仅是保护受试者的屏障, 也是保护科学家的壁垒。自然科学家应当努力学习生命伦理学, 加强自律, 珍视自己的科研权利, 使科研成果为人类造福。伦理学家应加强与科学家的沟通, 早期介入科研设计的伦理审查, 并积极提出政策监管的意见。让我们共同努力, 促进中国的遗传学科学研究健康发展。