中国科学院学部
科学与技术前沿论坛简报
第 96 次

学部工作局学术与文化处
《中国科学》杂志社 编报

2020 年 1 月 17 日

“PGT 与基因编辑”科学与技术前沿论坛综述

一、国内外研究现状

1. PGT 研究现状

胚胎植入前遗传学检测（preimplantation genetic testing, PGT）是在体外受精-胚胎移植（IVF-ET）技术的基础上，对有遗传风险的患者的配子或胚胎在胚胎植入前进行活检和遗传学分析，以选择未见遗传物质异常的胚胎植入宫腔，从而获得正常胎儿的一种检测方法。

在当前环境污染、遗传因素、高龄产妇等综合因素影响下，出生缺陷和不孕不育的发生率不断增高。PGT 作为出生缺陷及遗传病源头控制和预防的有力手段，给有遗传病家族史的家庭及不孕不育的家庭带来了新的希望，在预防出生缺陷、提高辅助生殖技术成功率等领域发挥了重要作用。

早在 20 世纪 60 年代，Edward 和 Gardner 等就提出了 PGT 的设想，但直到 1990 年 Handyside 等才首次成功将 PGT 技术应用于性连锁疾病的诊断，诞生了世界第一例 PGT 胎儿，标志着 PGT 临床应用的开始。我国第一例 PGT 在 2000 年由中山大学附属第一医院完成，

目前已在国内多家辅助生殖中心广泛开展。

早期 PGT 技术主要基于单细胞 PCR 或者荧光原位杂交（FISH），需针对家系进行单独实验设计，费时费力，因此发展速度极为缓慢。随着单细胞全基因组扩增、微阵列芯片技术和二代测序技术的发展，PGT 可服务的人群逐渐扩大，单基因病 PGT 的种类和数量明显增加；同时 PGT 检测范围更加全面，一次检测同时覆盖单基因病和染色体病，助力更精准胚胎选择。但与此同时，PGT 也面临挑战，比如针对临床意义不明确的变异是否可进行 PGT，针对复杂病例的 PGT 应如何进行综合管理，PGT 的伦理规范等等，都需要深入探讨。

2. 基因编辑研究现状

基因编辑技术（gene editing）是指在基因组水平对遗传信息进行精准修饰的技术，从而实现对特定 DNA 片段的敲除、插入及替换等。目前常用的基因编辑技术包括 3 种：锌指核酸酶技术（ZFN，第一代）、转录激活因子样效应物核酸酶技术（TALEN，第二代）以及成簇规律间隔短回文重复序列（CRISPR/Cas9 系统，第三代）。主要原理是通过人工核酸酶精确靶向诱导双链 DNA 断裂（DSB），在 DSB 产生之后，细胞内将启动两种主要的修复机制：在通常情况下，细胞主要通过非同源末端连接（NHEJ）的方式进行修复，NHEJ 可以在 DSB 位点有效地产生不同长度片段的插入或缺失，通常导致基因功能失活；在存在同源序列的 DNA 模板的情况下，细胞还会采取同源重组（HDR）的方式进行修复，可以实现特定位点的精确插入、缺失或者碱基置换。相对于这 3 种技术，2016 年诞生的单碱基编辑技术（BE）可以在不需要同源模板的情况下实现精确的碱基替换，同时不会产生双链断裂，具有更安全、高效的特点，应用潜力大。2016 年哈佛大学 David Liu 实验室首次报道，通过将 SpCas9 与胞嘧啶脱氨酶融合，可以在一定的突变窗口内实现胞嘧啶到胸腺嘧啶的单碱基转换。随后多个实验室也发表了类似的工具，并在这些工具的基础上进行了更为深入的改造

与优化。

目前，基因编辑技术在基础研究、生物育种和药物筛选等方面都得到了广泛应用，其中在基因治疗领域的进展尤为引人关注。以基因编辑技术为基础的基因治疗，使更多遗传病和罕见病有望被治愈。多个治疗罕见病的基因治疗药物已经走入了遗传病患者的生活，还有不少药物正在进行临床试验。近年来，也有研究者将 CRISPR/Cas9 基因编辑技术应用于人类胚胎发育机制的研究。基因组编辑技术已朝着更加精确、高效、灵活和低价的方向发展，但这些应用同时又带来了受益、风险、管理、伦理和社会问题，震惊中外的基因编辑婴儿事件让广大科学工作者认识到，制定可靠的监管机制、防止基因编辑技术扩展到基础研究和治疗严重疾病以外的用途已经迫在眉睫。

二、论坛概况

2019 年 8 月 31 日～9 月 1 日，以“PGT 与基因编辑”为主题的第 96 次中国科学院学部科学与技术前沿论坛在美丽的绿城——郑州隆重召开。论坛由中国科学院学部主办，中国科学院学部学术与出版工作委员会、中国科学院生命科学和医学学部承办，上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院、《中国科学》杂志社协办。

本次论坛由黄荷凤院士主持，出席论坛的有杨焕明院士、季维智院士、乔杰院士，在 PGT 领域卓有建树的陈子江教授、曹云霞教授、匡延平教授、林戈教授、徐晨明研究员、高媛教授、刘平教授，在基因编辑研究领域作出卓越贡献的李劲松研究员、杨辉研究员、高绍荣教授、周斌教授、朱冰研究员，著名伦理专家翟晓梅教授、王康教授，著名遗传学家邬玲仟教授、廖世秀教授、张静澜研究员等。来自上海、北京、江苏、浙江、山东、安徽、河南、湖南、四川、广东、湖北等地的近三百余位专家学者和临床医务工作者参会，共同就 PGT 和基因编辑领域的热点问题和未来发展方向进行了分享、交流与讨论。

论坛重点关注的问题有：

（1）基因编辑的相关技术更新

（2）无创产前诊断技术（NIPT）在临床的应用情况

（3）PGT 的临床策略

（4）体细胞基因编辑的临床应用

（5）基因编辑的伦理和法律问题

三、报告内容

（一）季维智院士：基因编辑建立人类疾病的灵长类动物模型

昆明理工大学灵长类转化医学研究院教授、中国科学院院士季维智指出，基因组编辑的最新进展为人类疾病的 NHP（Non-Human Primates，非人灵长类）模型的产生铺平了道路，由单一基因的零突变所致的十几个基因编辑猴模型导致了在有限样本中可检测到的明确表型。在精确的基因组编辑中，无需外源 DNA 供体或双链 DNA 切割的靶向碱基编辑将加速基因组的修饰过程。季院士团队最近通过在猴胚胎中微量注射 gRNA 展示了这项技术在猴胚胎中的应用，并实现了胞嘧啶到胸腺嘧啶的高达 58.06%和腺嘌呤到鸟嘌呤的高达 54.84%的靶向转化。

点评：由于非人灵长类动物在遗传学上的信息与人类更为接近，因此基于灵长类的研究对于模拟人类疾病更具优势。既往利用同源重组在猴体内实现基因靶向的技术所造成的突变常常不可预测和控制，因此需要更为精准的基因组编辑技术。季院士团队通过靶向碱基编辑的技术在猴胚胎中实现了更为精确的基因组编辑，为一些单基因位点突变所致的疾病提供了更为有效的研究模型。

（二）李劲松研究员：人造精子介导的 CRISPR-Cas9 技术

中国科学院生物化学与细胞生物学研究所李劲松研究员指出，哺乳动物单倍体胚胎干细胞的建立为生命科学研究提供了新的工具。他的团队于 2012 年建立了只携带精子遗传物质的小鼠孤雄单倍体胚胎干细胞，并证明这一细胞能代替精子在注入卵母细胞后支持胚胎发育

产生健康的半克隆小鼠，即半克隆技术。2015 年通过将调控雄性印记基因敲除后获得了能稳定产生半克隆小鼠的单倍体干细胞(又称为“人造精子细胞”)，并证明它们能用于稳定高效产生遗传修饰的半克隆小鼠。同时与 CRISPR-Cas9 技术结合，为实现全基因组蛋白质标签计划（GTP）提供技术保障。这些研究显示“人造精子细胞”介导的半克隆技术为研究人类疾病和发育，以及开展蛋白质功能的在体、实时、动态、网络研究提供了新的手段。

点评：李劲松团队利用半克隆技术于体外产生小鼠孤雄单倍体胚胎干细胞，为基因突变引起的疾病提供了新的技术和研究角度，在此基础上该团队结合 CRISPR-Cas9 技术，对半克隆细胞的基因进行编辑，能够更加快速和精准地获得基因突变小鼠模型，为进一步的研究提供了方便而快捷的工具。

（三）高绍荣教授：基因编辑在干细胞维持与分化调控研究中的应用

同济大学生命科学与技术学院高绍荣教授指出，干细胞是一类具有自我更新和分化潜能的特殊细胞类型，在维持机体稳态中发挥重要作用。根据干细胞的来源可以将干细胞分为多潜能干细胞和组织干细胞，多潜能干细胞又可以分为胚胎干细胞和诱导多能干细胞。多潜能干细胞因为可以分化形成三胚层结构的所有细胞类型，所以在未来再生医学中将发挥重要作用。

点评：基因编辑与多潜能干细胞的结合对理解干细胞多能性调控和分化具有重要应用前景，结合最近的研究进展，讨论基因编辑在干细胞维持与分化调控研究中的应用具有非常重要和深远的意义。

（四）杨辉教授：单碱基基因编辑

中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心/神经科学研究所杨辉教授指出，目前已知的遗传性疾病有七千余种，但绝大部分缺乏有效的治疗药物和方法，单碱基编辑技术能够实现高精度目标打靶，从

而成为脊髓性肌营养不良、地中海贫血、血友病等疾病基因治疗的热门工具之一。同时单碱基编辑技术的脱靶风险一直备受担忧，也是阻碍该技术应用于临床的顾虑之一。利用名为 GOTI（Genome-wide Off-target analysis by Two-cell embryo Injection）的新一代 DNA 基因编辑工具脱靶检测技术，可以很巧妙地解决该问题。使用该技术发现，单碱基编辑技术会导致大量无法预测的 DNA 完全随机脱靶，这些脱靶经常位于抑癌基因上，因而存在严重的安全风险。GOTI 技术显著提高了基因编辑技术脱靶检测的敏感性，并且不借助于脱靶位点预测技术发现完全随机的脱靶位点，有望成为行业检测新标准。他们同时发现此前已经被应用到多种疾病模型上成功纠正遗传突变的单碱基编辑工具存在无法预测的 RNA 脱靶，有较大的致癌风险。杨辉教授团队通过对单碱基编辑器的胞嘧啶脱氨酶和腺嘌呤脱氨酶分别进行了突变优化，最终获得了三种能够完全消除 RNA 脱靶并且维持 DNA 编辑活性的高精度单碱基编辑工具，其中 ABE（F148A）突变体还能够缩小编辑窗口，实现更加精准的 DNA 编辑。该技术在特异性和精确性上超越了 ABE7.10，有望在未来成为一种更加安全、更加精准的基因编辑工具，应用于临床治疗中。

点评：在体细胞层面进行基因编辑技术对于遗传性疾病尤其是单基因突变所致的疾病具有重要的意义，然而脱靶效应是这一技术目前最大的阻碍，杨辉教授团队研发的 GOTI 技术能够更为灵敏地检测基因编辑技术的脱靶情况，为基因编辑工具的安全性评估带来了突破性的进展，有望成为行业检测的新标准。

（五）廖世秀教授：基于全外显子组测序的产前诊断

河南省人民医院医学遗传研究所廖世秀教授指出，我国出生缺陷发生率约为 5.6%，每年新增 80 万~120 万出生缺陷患儿，成为威胁儿童健康和出生人口素质的主要问题。我国建立了完善的三级出生缺陷预防体系，但是由于绝大多数出生缺陷确切病因并不清楚，很多出生

缺陷未能做到明确诊断（实验室诊断）。胎儿染色体核型分析有8%~10%异常检出率，CMA 异常检出率为 14%~16%。尤其是产前超声异常胎儿利用核型+CNV 明确实验室诊断仅为 38%，62%的有明显超声异常的胎儿未能明确遗传诊断。高通量测序（NGS）技术的发展，使得许多未能明确诊断的出生缺陷,尤其是罕见遗传病得以明确诊断。常用的 NGS 主要包括：基于 panel 的 NGS、全外显子测序（WES）、全基因组测序（WGS）。WES 作为一种有价值的产前诊断工具，主要用于胎儿超声结构异常的产前诊断,也用于胎儿发育障碍的产前诊断，少量用于不明原因宫内死亡病例的遗传诊断。产前 WES 的局限性：客观因素有胎儿期异常表型不完全、基因组功能不很明确、其他遗传改变（内含子突变、表观遗传、染色质空间构象等）对异常表型的影响等；主观因素：产前超声医生检查能力、遗传实验室测序深度及覆盖率、生物信息分析能力、参考数据库影响等。另外，WES 用于产前诊断时，许多伦理道德问题要考虑。

点评：以往基于胎儿染色体核型的分析对于出生缺陷的防范并不全面，随着高通量测序技术的发展，使得更多的出生缺陷尤其是罕见遗传病得以明确诊断。目前 WES 已经成为产前诊断的热点，廖教授就 WES 在产前诊断中的应用及优缺点进行了较为全面的分析和介绍。

（六）林戈研究员：全基因组测序技术时代的 PGT 挑战和机遇

中南大学基础医学院林戈教授报告提出，PGT 包括针对基因异常和染色体异常进行的植入前遗传学诊断（PGT-M 和 PGT-SR）及植入前遗传学筛查（PGT-A）。在近 30 年里 PGT 技术有了飞速进展，经历了从卵裂球活检、极体活检到囊胚滋养层细胞活检；以及从最早期的 PCR、多重 PCR、荧光 PCR 和 FISH 到基于全基因组扩增技术的日益成熟和发展。2003 年人类基因组计划完成，进入全基因组测序时代，为 PGT 应用带来了新的机遇和挑战：（1）基因检测领域不断拓展，比如扩展性携带者筛查等,这些都促进了 PGT 在诊断疾病种类和数量上

新的突破，诸如遗传性肿瘤、迟发性疾病、HLA 配型、微缺失微重复综合征等疾病也进入了 PGT 的范畴，这给变异解读、伦理、遗传咨询等带来了新的挑战;（2）二代测序使得检测技术从单一到多样化转变，各种检测平台涌现，检测精度和准确性不断提升，PGT 能进一步提供片段异常和嵌合情况，为临床管理增加了难度;（3）PGT 技术的发展，使在胚胎中排除新发的严重致畸致残的基因突变成为可能，同时也为 PGT 技术的管理和规范带来了新的挑战。

点评：林戈教授就 PGT 技术的发展、应用作了详细的介绍，并对 PGT 技术未来在临床上的更多应用提出了机遇和挑战。

（七）刘平教授：PGT-A 中的嵌合现象及处理

北京大学第三医院刘平教授针对 PGT-A 中嵌合体的现象及处理做了深入的讲解：嵌合体胚胎是指存在两种或两种以上不同核型细胞系的胚胎，可分为非整倍体嵌合、二倍体/非整倍体嵌合、倍性嵌合、混合嵌合。根据胚胎的嵌合程度，国际植入前遗传学诊断协会 PGDIS 建议，将胚胎嵌合比例小于 20%的胚胎视为整倍体，大于 80%视为非整倍体，20%～80%视为嵌合体，在卵母细胞减数分裂和受精后的有丝分裂阶段，都可造成胚胎嵌合体形成。大部分临床机构报出的嵌合体发生率平均在 5%～10%，影响嵌合体报告率的因素之一是诊断嵌合体设定的阈值不同。

点评：关于胚胎嵌合体现象的处理在 PGT-A 经常会遇见，刘平教授就嵌合体现象及处理做了较为详细的报告，为 PGT-A 中嵌合体现象的临床处理整理了思路。

（八）高媛副研究员：无创胚胎植入前遗传学检测的进展

山东大学附属生殖医院高媛副研究员的报告指出，根据检测的目的不同，PGT 分为染色体非整倍体检测（PGT-A），单基因遗传病检测（PGT-M）和染色体结构异常检测（PGT-SR）。其中 PGT-A 是应用最为广泛的一种，但有创活检的损伤过程依然是 PGT 的诟病之一。2013

年意大利的 Scaruffi 在胚胎培养液中发现有线粒体 DNA 存在，且其量的多少直接与胚胎质量相关，此后多个研究团队陆续报道了将培养液或囊胚腔液中游离 DNA 用于胚胎非整倍体分析检测中，以期实现无创技术在 PGT 中的应用，但在不同的无创 PGT 的研究中，报道结果不一，游离 DNA 和活检胚胎样本检测结果的一致性受到质疑。2018 年，上海交通大学的赵一雷与山东大学生殖医学研究中心的陈子江团队合作通过拉曼光谱技术对人囊胚期胚胎培养液中的代谢产物进行分析，借助数学模型通过特殊的算法可以推测出胚胎的整倍体情况，其数据的一致性高于 90%，为无创 PGT 开辟了一个新的思路。

点评：随着分子生物技术的发展，PGT 的应用越来越广泛，人们围绕这一技术的讨论和研究也一直不曾停歇。目前较为成熟和精确的技术，是通过活检胚胎进行 DNA 的相关检测。高媛副研究员就无创 PGT 方向最新的方法进行了报告，为临床 PGT 未来的应用提供了思路和方向。

（九）徐晨明：PGT-M 的临床策略

上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院徐晨明教授在报告中介绍：等位基因脱扣（ADO）、等位基因优势扩增、扩增失败和 DNA 污染等是影响 PGT-M 准确诊断的重要因素。尽管目前基于多重置换扩增反应（MDA）的 WGA 具有较高的保真性和扩增效率，但 ADO 的发生仍不可避免。目前主要通过植入前遗传学单倍型分析（PGH）技术对胚胎进行间接检测，以降低高比率 ADO 造成误诊的可能。其中涉及的 STR 或 SNP 位点往往需要针对不同的案例单独开发设计，检测成本较高、耗时长。新一代测序技术的成本居高不下，目前采用的策略是靶向捕获测序，而非基于全基因组的 SNP 单体型分析，可检测的单基因遗传病数量仍然受限。近年来发展的 Karyomapping 技术是一种基于连锁分析的芯片技术，其 SNP 位点覆盖整个基因组，理论上可在全基因组范围内进行 PGT-M，无需对特定的病人设计相应的检测方

案，并可同时进行染色体变异检测。然而无先证者、新发突变、生殖系嵌合或缺乏关键患病家族成员等情况发生时,将影响单倍型的构建,此时若进行 PGT-M，则需在明确致病变异的前提下，通过精子单倍型检测或（和）极体活检获取亲代的单体型信息，但当夫妻双方为近亲结婚时，致病基因两侧的遗传学标记同源性高，将影响特异性 DNA 标记的筛选，此外，如果紧邻感兴趣的染色体片段位置发生了重组，可能使数据难以解释，诊断结果将不确定，局限了 PGH 技术的应用。利用基于长读长的三代测序技术或通过 NGS 建库时的分子标签还原长片段信息建立单倍型,将有望解决无先证者 PGT-M 的单体型构建问题。随着基因检测技术的普及，更多的基因变异位点被检出，变异位点的致病性分析成为 PGT-M 检测前遗传咨询的重要内容,依据 ACMG 变异分类指南分类为临床意义未明（VUS）变异家庭的生殖决策是临床最大困境。另外，全外显子测序前是否告知次要发现（secondary findings）会触发一些伦理问题，ACMG 推荐可报告 59 个可导致严重疾病，如肿瘤、心血管疾病，以及可实施医疗干预的疾病基因变异。医务工作者必须在生殖自由、切勿伤害的原则下做出合理决策。

点评：PGT-M 是胚胎植入前诊断中针对单基因病的检测方法，徐晨明教授就 PGT-M 过程中的疑点和难点做了非常详细的报告。同时她还提到了涉及 ACMG 变异分类指南中临床意义未明变异家庭的生殖决策的伦理问题，对于临床医生具有很重要的意义。

（十）周斌教授：家族性高胆固醇血症的基因编辑和治疗

中国科学院生物化学与细胞生物学研究所周斌教授的报告指出，家族性高胆固醇血症（FH）是一种常染色体显性遗传病，发病率约为 1：500，其引起的动脉粥样硬化等心血管疾病和脑卒中是人类因病致死的头号杀手。该疾病通常由 *LDLR* 基因突变所致。*LDLR* 编码 LDLR 蛋白，可以将低密度脂蛋白（LDL）从循环系统清除出去。杂合突变患者 LDLR 活性在 2%～25%，在中年时期患早期心血管疾病，通常

可用药物进行治疗；而携带突变的纯合子因为没有可以发挥功能的LDLR蛋白，临床表现比杂合子严重得多，在婴幼年时期便患病，且药物治疗通常没有效果，需进行血液透析或肝脏移植，价格昂贵且可能引起免疫反应。该团队结合家族性高胆固醇血症病例，从病人家系中鉴定出*LDLR*基因的无义变异E207X，利用CRISPR/Cas9系统，在小鼠*LDLR*相同的基因座位引入该突变，快速有效地构建家族性高胆固醇血症模型小鼠LDLRE208X。通过一段时间的高脂饮食，发现LDLRE208X可产生明显的动脉粥样硬化斑块，表现出明显的高脂血症和动脉粥样硬化表型。接下来利用腺相关病毒AAV递送CRISPR/Cas9系统到肝脏，进行突变小鼠模型的基因恢复和疾病纠正实验。对新生小鼠注射AAV-Cas9和AAV-sgRNA-donor，由于新生小鼠肝脏具有极强的增殖能力，所以可以通过HDR途径精确修复突变基因。成体后进行分析发现部分肝细胞得到纠正，*LDLR*基因得到了恢复，高脂诱导后，治疗组的动脉粥样硬化表型得到明显改善。

点评：体细胞基因编辑对于一些遗传性疾病的治疗具有重要的应用价值，周斌教授在家族性高胆固醇血症模型小鼠中，通过CRISPR/Cas9技术进行突变小鼠的基因恢复和疾病纠正试验，获得了良好的效果，这为深入揭示家族性高胆固醇血症的致病机理及治疗方向提供了很好的帮助，同时也拓展了体细胞基因编辑技术在人类遗传疾病方向的应用。

（十一）翟晓梅教授：生殖系基因编辑的伦理问题

中国医学科学院/北京协和医学院生命伦理学研究中心翟晓梅教授报告：在过去50年里，分子生物学领域所取得的科学进步对医学产生了显著的推动作用，这些技术已经在生物医学研究中有广泛的应用。与此同时，对人类基因组编辑的前景也提出许多重要的科学、伦理和社会问题。需要进一步开展科学研究工作，同时要考虑道德背景，社会问题和医疗需求，也需要公众对讨论的广泛参与，以有助于权威管

理部门制定治理和监督的适当机制。在考虑制定对技术应用的规范政策时，必须区分基于技术和安全性考虑和基于道德分歧的考虑，对人类生殖系基因编辑的伦理学担忧绝不仅仅是基于技术安全性的考虑，技术和安全问题可能通过将来进一步的科学研究和技术的进展而得以解决，而道德的关注会持续成为公众争论的焦点。

点评：基因编辑，尤其是生殖系基因编辑问题，一直是伦理关注的重点。翟晓梅教授认为目前任何生殖系基因编辑都只能在细胞的水平，任何涉及临床应用的计划都是极不负责任和不可接受的。由于目前技术所限，基因编辑的准确性和脱靶效应尚待解决，尤其是针对生殖系细胞的基因编辑，其影响的不仅仅是个体，甚至会影响其子代及整个人类基因组的稳定性，针对基因编辑的伦理问题需要更多专家及公众的关注。

（十二）王康教授：法律视角下的人类基因组编辑：如何更好地应用

上海政法学院王康教授指出，“基因编辑婴儿”事件影响恶劣，背后的一系列问题需要回答：我国现行法律规范是否足以应对基因编辑技术引发的多种风险？我国基因技术违规事件多发的原因是什么？未来应形成何种法律政策以促进基因编辑技术得以更好地应用？十三届全国人大常委会已将《生物安全法》列入2019年的立法任务。2019年6月，行政法规《人类遗传资源管理条例》公布。有关犯罪与刑罚问题的法律（狭义）解决方案可能尚需一定时日。未来主要建议如下：（1）消除不良影响，维护伦理秩序、法律价值，重塑对基因编辑技术健康发展的社会信任体系。（2）保护受试者的权利，对露露和娜娜等受害人做好隐私风险防范和健康保护措施，追究违法者的法律责任。（3）加快基因编辑技术及生物安全立法进程。

点评：“基因编辑婴儿”事件的发生揭示了国内在生殖领域立法层面的薄弱。王康教授介绍了国家针对基因编辑及生殖领域加快推进

立法工作的措施，并提出这一事件发生后法律层面可以做出的努力，为今后该领域工作者提供了法律层面的思考和一定的行为准则。

四、共识和建议

在 PGT 及 NIPT 的临床应用方面，廖世秀教授的报告中提到，尽管我国建立了完善的三级出生缺陷预防体系，但是很多出生缺陷未能做到明确诊断（实验室诊断），全外显子测序（WES）已成为产前诊断的热点问题。张静澜团队和邬伶仟团队分别研发了基于新型 DNA 分子编码的高通量测序以及 cSMART 技术，可以同时对常见的单基因疾病或疾病的多个突变位点进行无创产前诊断，单基因病的 NIPT 技术代表了 NIPT 技术的未来发展方向。

关于基因编辑的相关技术方面，高绍荣教授指出，基因编辑与多潜能干细胞的结合对理解干细胞多能性调控和分化具有重要应用前景，提倡未来研究可重视基因编辑在干细胞维持与分化调控研究中的应用。

关于基因编辑的伦理和法律问题，翟晓梅教授指出，在考虑制定对技术应用的规范政策时，必须区分基于技术和安全性考虑和基于道德分歧的考虑；王康教授提到，首先要保护受试者的权利，并追究违法者的法律责任。其次，加快基因编辑技术及生物安全立法进程。

林戈教授指出，我们已经进入全基因组测序时代，这个时代有许多的未知需要探索，因此 PGT 技术面临着全新的机遇和挑战，是新技术革新、新的疾病研究模式的机遇，也是管理和规范的极大挑战，我们需做好充分的准备迎接机遇和挑战。

徐晨明教授提到，目前主要通过植入前 PGH 技术对胚胎是否携带致病突变进行间接检测，以降低高比率 ADO 造成误诊的可能，但是检测成本较高、耗时长。基于 NGS 的 PGT-M 采用的策略是靶向捕获测序，而非基于全基因组的 SNP 单体型分析，可检测的单基因遗传病数量仍然受限。

论坛上报告人员与参会人员进行了充分的现场交流和讨论，现场提问环节气氛积极热烈，许多参会人员反映，与报告专家的沟通交流受益匪浅。

五、与国外同领域研究的比较

首先，在PGT与产前诊断方面。大会报告中的许多研究均是“国际首次”“国际首创”，但仍然提到一些研究与国外存在一些差距。刘平教授的报告提到：如何规范检测方法和制定合适的临床治疗策略，是值得探讨的议题和共同努力的方向。高媛副研究员关于无创PGT报告中提到，2013年意大利的Scaruffi在胚胎培养液中发现有线粒体DNA存在，且量的多少直接与胚胎质量相关。国内的研究也紧随其后，例如2018年，赵一雷与陈子江团队合作通过拉曼光谱技术对人囊胚期胚胎培养液中的代谢产物进行分析，为无创PGT开辟了一个新的思路。

其次，在基因编辑方面。国内的研究既有一定的创新性、时效性和话语权，但同时仍有一些局限性。季维智院士在国际上首次获得了猴多能性干细胞，他的研究应用非人灵长类动物作为动物模型研究基因组编辑，为人类疾病模型的研究创造更高效的条件。李劲松研究员在2015年首次通过将调控雄性印记基因*H19*和*Gtl2*表达的H19-DMR和IG-DMR敲除后获得了能稳定产生半克隆小鼠的单倍体干细胞（又称为“人造精子细胞”），并证明它们能用于稳定高效产生遗传修饰的半克隆小鼠。杨辉教授在国际上首次提出“GOTI”的新一代DNA基因编辑工具脱靶检测技术，该技术显著提高了基因编辑技术脱靶检测的敏感性，是突破性的新工具，有望成为行业检测新标准。但是由于基因编辑的未知性及脱靶效应的存在，其转向临床体细胞编辑的治疗之路仍然任重而道远。

最后，在关于基因编辑的伦理和法律问题方面。翟晓梅教授在报告中提到，在对待基因编辑的研究上，同对待所有其他科学研究一样，

非常重要的一点在于政策应该明确地针对研究给个人、社会乃至整个人类可能带来的风险。目前任何生殖系基因编辑的临床应用的计划都是不负责任和不可接受的，因为科学尚未充分进展到可以确保甚至评估此类程序的安全性和有效性。王康教授在报告中指出，尽管中国在现行法律（狭义）层面尚无有关人类基因编辑技术的具体条文，但存在某些可以适用于人类基因编辑领域的原则性规定。最密切相关的监管依据是《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》和《医疗技术临床应用管理办法》。现行监管框架仍然存在一些不足，需要完善。他提倡应努力把“基因编辑婴儿”事件由坏事变成好事。

六、特色和创新

（1）学术探讨，百家争鸣，促进交流合作

本次论坛非常重视提问、讨论和交流，报告专家也同样开诚布公，在毫无保留的学术报告同时，耐心解答提问，接受新的建议也接纳不同的观点。例如王磊教授在报告末尾提供本人联系电话和团队微信二维码，表示在会后仍愿意交流，期待和欢迎更新、更深入的合作。

（2）从基础到临床，从医学到法律，思维碰撞，学科交叉融合

本次论坛邀请到临床医生、基础研究科学家、伦理学专家、法律专家，为多学科领域沟通融合、思维碰撞提供了良好的契机和机遇。众多领域权威专家济济一堂，发表不同学术观点，为今后更好地开展工作奠定有效基础、创造有利条件。

（3）时效性新，创新性强，紧跟时代步伐

从 PGT 技术的最新进展，到基因编辑试管婴儿的话题讨论，本次论坛选题紧跟时代步伐，具有时效性和创新性。例如包含了杨辉教授团队 2019 年在 *Science* 上刚刚发表的研究，以及季维智院士大量未发表数据等等。

（作者：黄荷凤，中国科学院院士，上海交通大学医学院学院教授）