

基因编辑重塑医药：精准应用、技术挑战与伦理突破

周亚黎¹ 张凯博²

(1. 山东第一医科大学, 山东 泰安 271000; 2. 亚洲商业研究院, 中国 香港 999077)

摘要: 基因编辑技术作为生命科学领域的革命性突破, 正深刻重塑医药研究的发展格局。本文系统说明基因编辑技术的分子机制, 重点分析其在精准疾病模型构建、创新基因疗法开发、靶向药物研发及异种器官移植等核心领域的应用价值, 并结合 2024-2025 年最新临床研究成果深化应用场景分析。同时, 深入探讨技术应用中存在的脱靶效应、免疫原性及伦理争议等关键挑战, 详细梳理当前技术优化策略与伦理监管体系建设进展, 提出技术创新与伦理监管协同发展的未来路径, 为推动基因编辑技术的规范化临床转化提供更全面的理论支撑与实践指导。

关键词: 基因编辑技术; 医药研究; 基因治疗; 疾病模型; 药物研发; 精准医疗; 异种移植; 伦理监管

1. 引言

随着人类基因组计划完成及后基因组时代推进, 基因编辑技术凭借精准靶向修饰能力, 成为驱动现代医药研究变革的核心引擎。该技术可对基因组特定位点进行敲除、插入、替换等修饰, 历经 ZFN、TALEN 到 CRISPR-Cas 系统的发展, 实现了从复杂低效向简便高效精准的跨越。

自诞生以来, 基因编辑技术迅速占据医药研究核心地位, 为攻克疑难病症提供新策略。据《Nature Biotechnology》2025 年数据, 全球 CRISPR 技术临床试验超 300 项, 覆盖血液疾病、肿瘤、罕见病等多个领域, 较 2023 年增长 50%。我国在异种器官移植等方向成果显著, 如 2025 年空军军医大学西京医院完成的亚洲首例基因编辑猪肾移植, 术后器官功能维持近 9 个月, 达国际先进水平。

基因编辑技术不仅革新了基础医学研究模式, 推动疾病机制解析, 更开创了“基因手术刀”式治疗模式。从通用型到个性化疗法、从体细胞到体内编辑, 技术持续拓展医药研究边界, 但脱靶效应控制、免疫屏障突破、伦理规范构建等问题仍待解决。本文梳理技术核心机制, 分析医药领域应用场景, 探讨技术与伦理挑战, 提出协同发展路径, 为规范化临床转化提供参考。

2. 基因编辑技术原理

基因编辑技术核心原理是通过核酸酶切割基因组特定靶位点产生断裂, 借助细胞 DNA 修复机制实现精准修饰。主流技术包括 ZFN、TALEN 及 CRISPR-Cas 系统, 基于 CRISPR 衍生的碱基编辑、引导编辑等技术进一步提升了精准性与安全性, 降低脱靶风险。

2.1 CRISPR - Cas 系统

CRISPR-Cas 系统因设计简便、效率高、适用广成为主流工具, 起源于细菌和古菌的适应性免疫机制, 核心结构包括 CRISPR 基因座与 Cas 基因家族, CRISPR 基因座的间隔序列可储存外源 DNA “记忆” 信息。

CRISPR-Cas 系统工作分三个阶段: 适应阶段将外源 DNA 特异性序列整合至 CRISPR 基因座; 表达阶段转录生成 pre-crRNA 并加工为成熟 crRNA, 同时合成 Cas 蛋白; 干扰阶段 crRNA 引导 Cas 蛋白切割互补外源 DNA 产生 DSB。

细胞 DSB 修复主要依赖 NHEJ 和 HDR 途径: NHEJ 无需同源模板, 直接连接断裂末端, 易产生 Indel 导致基因敲除, 效率高但精准性低; HDR 需同源模板实现精准插入或替换, 效率低且主要发生于 S/G2 期, 适用于精准修饰。

基于 CRISPR 的衍生技术不断发展: 碱基编辑通过 Cas 蛋白突变体与脱氨酶融合实现单碱基直

作者简介: 周亚黎 (2004-), 女, 本科。
张凯博 (2003-), 男, 助理工程师。

接转换，无需 DSB，降低突变风险，已应用于 β -地中海贫血治疗；2025 年国际团队利用该技术为 CPS1 缺乏症婴儿定制治疗方案，实现个性化治疗突破。引导编辑融合 Cas9 缺口酶与逆转录酶，可实现任意碱基修饰，拓展精准编辑范围。

2.2 TALEN 技术

TALEN 技术为第二代基因编辑技术，由 TALE 与 FokI 核酸酶融合而成，TALE 负责特异性识别靶 DNA，FokI 切割产生 DSB，解决了 ZFN 设计复杂、筛选难的问题。

TALE 蛋白通过第 12、13 位 RVD 识别碱基，匹配关系为 NI 识别 A、NG 识别 T、HN 识别 C、NK 识别 G，靶向精度高于 ZFN，可通过设计重复单元组合识别任意 DNA 序列。

TALEN 编辑流程为：设计组装 TALE 模块并与 FokI 融合构建载体，导入细胞后两个 TALEN 分子结合靶序列两侧，FokI 二聚体切割产生 DSB，经细胞修复实现编辑。Golden Gate 组装法将构建时间缩短至 3 天，效率提升至 75% 以上。

TALEN 特异性高于 CRISPR-Cas，脱靶效应低，在大片段删除等操作中有优势，但存在组装繁琐、蛋白分子量大、对递送系统要求高的缺点，主要应用于高特异性要求的基础研究与临床前研究。

2.3 ZFN 技术

ZFN 为第一代基因编辑工具，由锌指蛋白 (ZFP) 与 FokI 组成，ZFP 识别靶 DNA 序列，FokI 切割产生 DSB，为后续技术发展奠定基础。

ZFP 是真核生物转录因子，核心含多个锌指单元，每个单元结合锌离子稳定结构，可识别 3 个连续碱基，串联 3-6 个单元可识别 9-18 个碱基。其识别存在简并性，增加非特异性结合风险，脱靶率高于 TALEN 和 CRISPR-Cas。

ZFN 技术改进策略包括：采用开源锌指文库提高靶序列设计成功率；开发异源二聚体 FokI，仅在两个 ZFN 结合靶序列时形成活性二聚体，减少脱靶效应。

ZFN 存在设计复杂、周期长、成本高的缺点，但在 HIV 治疗中已显成效，ZFN 介导的 CCR5 基因敲除使部分患者实现长期病毒学缓解，同时在植物编辑、动物模型构建中有应用，为技术优化提供借鉴。

3. 基因编辑技术在医药研究中的应用

基因编辑技术在医药研究中实现多方面突破，应用场景涵盖精准疾病模型构建、基因治疗、药物研发及异种器官移植，为疾病诊疗预防提供全新解决方案，以下结合最新成果阐述核心应用领域。

3.1 精准疾病模型构建

疾病模型是解析发病机制、筛选药物的核心工具，传统模型存在周期长、相似度低、无法模拟复杂突变等缺陷。基因编辑技术可快速精准构建与人类疾病基因突变特征一致的细胞和动物模型，为基础医学研究提供有力支撑。

细胞模型构建中，CRISPR-Cas9 介导的 SGE 技术可系统分析基因所有突变类型，高效筛选疾病驱动突变，2023 年《Science》报道的团队利用该技术构建 TP53 基因图谱，发现 3 个乳腺癌新型驱动突变。CRISPRi 技术可逆性沉默基因，成功模拟 tau 蛋白病理积累过程；编辑 iPSC 可构建携带患者特异性突变的细胞模型，为神经退行性疾病个性化研究提供载体。

动物模型构建方面，基因编辑实现从模式动物到大型动物的精准构建，大型动物与人类生理代谢更接近，临床转化价值高。利用 CRISPR-Cas9 可快速构建肝癌、阿尔茨海默病等疾病的大型动物模型；2025 年成都中科奥格的基因编辑猪可用于异种移植和肝脏疾病模型研究。此外，该技术可实现多基因编辑，构建复杂疾病模型，推动发病机制解析。

3.2 基因治疗

基因治疗是基因编辑技术最具前景的应用方向，核心是通过编辑修复致病基因实现根治，分为体细胞和生殖细胞基因治疗。体细胞治疗不涉及遗传物质代际传递，伦理争议小，已成为临床研究主流，在单基因遗传病、癌症、病毒感染性疾病中取得突破。

单基因遗传病治疗中，基因编辑实现从体外到体内编辑的跨越。传统骨髓移植治疗 SCID、 β -地中海贫血等存在供体短缺问题，基因编辑体外修复造血干细胞后回输可实现长期缓解，碱基编辑已成功修复 β -地中海贫血患者 HBB 基因突变。2025 年美国团队首次将定制化体内碱基编辑疗法应用于 CPS1 缺乏症婴儿，通过 LNP 递送工具修复肝脏缺陷基因，术后患者蛋白质耐受量提升，药物剂量减少 70%。

癌症治疗中，基因编辑主要用于免疫细胞改造和肿瘤细胞杀伤。CRISPR 敲除 T 细胞 PD-1 基因可增强抗肿瘤能力，在黑色素瘤等临床试验中成效显著；CAR-T 与基因编辑结合可降低免疫排斥风险。体内直接编辑 KRAS、EGFR 等肿瘤驱动基因实现肿瘤细胞凋亡，为晚期患者提供新选择。

病毒感染性疾病治疗中，基因编辑为艾滋病、乙肝根治提供可能。编辑敲除 HIV 受体 CCR5 基因可使细胞获得抗性，ZFN 介导的 CCR5 敲除已使部分艾滋病患者长期缓解；编辑切割乙肝病毒 cccDNA 可清除复制模板，相关动物实验已成功，正推进临床前研究。

3.3 药物研发

传统药物研发存在周期长、成本高、成功率低等问题，基因编辑技术从靶点验证、药物筛选到生产实现革新，为创新药物研发提供技术支持。

药物靶点验证中，基因编辑可精准改变靶点基因表达或功能，验证结果更可靠，克服了 RNA 干扰脱靶率高的缺陷。2025 年《Nature • Drug Discovery》报道的团队利用 CRISPR 筛选技术，成功验证多个肺癌新型治疗靶点。

药物筛选中，基因编辑可构建基因突变细胞库或动物模型库，实现高通量筛选，提高筛选成功率。如利用 CRISPRi 构建 tau 蛋白异常聚集细胞模型，筛选抑制聚集的化合物；还可构建耐药模型，筛选克服耐药的药物或联合方案。

药物生产中，基因编辑可改造 CHO 细胞、大肠杆菌等生产细胞，优化代谢途径，增强目的蛋白表达，降低杂蛋白含量，提升药物产量与质量。同时可改造微生物构建工程菌株，实现抗生素等天然药物的高效合成。

3.4 异种器官移植

终末期器官衰竭治疗依赖器官移植，但供体短缺问题突出，异种器官移植是重要解决方案，却面临免疫排斥、跨物种病毒传播等障碍。基因编辑技术可通过编辑猪基因组降低免疫排斥风险，提升移植安全性，推动临床转化。

2025 年异种器官移植领域成果显著：西京医院为 69 岁终末期肾病患者实施亚洲首例基因编辑猪肾移植，供体猪经 6 个关键基因编辑，术后患者血肌酐从 $890 \mu\text{mol/L}$ 降至 $98 \mu\text{mol/L}$ ，摆脱透析，器官功能维持 261 天；同期完成全球首例人体原位猪全肝移植，术后猪肝快速发挥功能，为急性肝衰竭过渡治疗提供参考。

基因编辑在异种移植中的核心应用：敲除引发超急性免疫排斥的基因；插入人类补体调节蛋白基因抑制免疫排斥；敲除内源性逆转录病毒基因降低病毒传播风险。目前基因编辑供体猪规模化繁育技术成熟，虽仍面临长期免疫排斥等问题，但已推动异种移植从理论走向临床。

4. 基因编辑技术面临的挑战

基因编辑技术临床应用仍面临技术与伦理挑战：技术层面包括脱靶效应控制、免疫屏障突破、递送系统优化等；伦理层面涉及生殖细胞编辑、基因增强、社会公平等争议，需通过技术创新与制度建设协同解决。

4.1 脱靶效应

脱靶效应是基因编辑主要安全风险，指编辑工具非预期切割非靶标位点导致突变，可能引发癌症、器官损伤等不良后果。即使高保真 Cas9 变体，临床级编辑中仍有 0.1% 脱靶事件，长期随访中风险不可忽视。

脱靶效应与靶序列同源性、编辑工具特异性、编辑条件等相关。目前全基因组测序、GUIDE-seq 等检测技术可实现全基因组脱靶位点检测，但存在成本高、灵敏度有限等问题。

降低脱靶效应的策略包括：优化编辑工具设计，开发高保真 Cas9 变体；采用碱基编辑等技术避免 DSB；通过 RNA 修饰调控编辑工具活性，如 2025 年 PubMed 报道的 ca5C 修饰可降低脱靶效应；

优化递送系统控制编辑工具表达时间与浓度。这些策略虽有效，但仍需技术突破实现绝对安全。

4.2 免疫屏障突破

免疫屏障是临床转化重要障碍，包括编辑工具引发的免疫反应和编辑后细胞/器官的免疫排斥。编辑工具多来源于微生物，进入人体可能被免疫系统识别，引发免疫反应，导致工具清除或产生炎症、过敏等不良后果。

约78%成人血清含抗 SaCas9 中和抗体，预存免疫影响治疗效果。突破免疫屏障的策略：开发人源化编辑工具，如 CasMINI 蛋白实现重复给药无免疫应答；采用脂质纳米颗粒等非病毒载体降低免疫原性，VLP 递送系统效率达85%；选择免疫豁免组织作为靶点；联合使用免疫抑制剂。

异种移植免疫屏障更复杂，虽基因编辑可降低超急性排斥，但长期排斥仍难控制，如2025年猪肾移植患者因肾功能恶化切除器官。未来需结合基因编辑与免疫调控，优化编辑方案与免疫抑制方案。

4.3 伦理争议

基因编辑引发广泛伦理争议，核心集中在生殖细胞编辑与基因增强。人类基因组编辑分为体细胞和生殖系编辑，体细胞编辑仅影响个体，伦理争议小；生殖系编辑可改变生殖细胞 DNA，效果遗传给后代，争议激烈。

生殖系编辑伦理争议包括：技术不确定性与不可逆性，脱靶等可能产生可遗传的有害影响；代际正义问题，未来世代无法参与决策；“设计婴儿”与社会歧视风险，可能加剧阶层分化。

基因增强技术伦理争议突出，其通过编辑增强正常生理功能，可能打破自然进化平衡，引发社会公平问题，导致“基因特权”，同时损害人类尊严。

为应对伦理挑战，WHO 2021 年发布相关管治框架与建议，我国 2024 年发布《人类基因组编辑研究伦理指引》，并通过刑法纳入相关罪名，形成“软法”与“硬法”协同治理体系。全球伦理监管仍存差异，需加强国际协作建立统一规范。

5. 总结与展望

5.1 总结

基因编辑技术作为生命科学革命性突破，已拓展至精准疾病模型构建、个性化基因治疗、药物研发及异种器官移植等领域。CRISPR-Cas 及其衍生技术提升了编辑精准性与安全性，推动基因治疗向个性化跨越，2025 年定制化碱基编辑疗法、基因编辑猪器官移植等成果验证了临床价值。

技术临床转化仍面临脱靶效应控制、免疫屏障突破等技术问题，以及生殖系编辑等伦理争议。目前通过技术优化与伦理监管建设，部分挑战已缓解，但安全规范应用仍需持续探索。

5.2 展望

未来基因编辑技术发展趋势：精准性与安全性持续提升，实现脱靶零风险控制；个性化治疗方案普及，定制化疗法成为重要方向；多技术融合发展，与干细胞、人工智能结合推动疾病诊疗预防一体化。

伦理监管方面需加强国际协作，建立统一规范，形成“技术创新-伦理评估-监管保障”协同机制。我国应发挥技术优势参与全球治理，构建符合国情且接轨国际的监管框架，加强伦理教育培训，营造负责任创新氛围。

随着技术完善与伦理监管加强，基因编辑技术有望在更多医药领域突破，为疑难病症治疗提供新方案，推动精准医疗发展，为人类健康事业贡献力量。

参考文献：

- [1] 美国费城儿童医院与宾夕法尼亚大学医学团队. 定制基因编辑疗法治愈罕见遗传病患儿[J]. 新英格兰医学杂志, 2025.
- [2] 中国国家科技伦理委员会医学伦理分委员会. 人类基因组编辑研究伦理指引[J]. 中国医学伦理学, 2024, 37(7): 761-766.
- [3] 成都中科奥格生物科技有限公司. 基因编辑猪肾移植技术入选《科学》2025 年度十大科学突破[J]. 中国生

物工程杂志, 2025, 45(12): 1-6.

[4] Mali P, Yang L, Esvelt K M, et al. RNA - guided human genome engineering via Cas9[J]. Science, 2013, 339(6121): 823 - 826.

[5] Hsu P D, Lander E S, Zhang F. Development and applications of CRISPR - Cas9 for genome engineering[J]. Cell, 2014, 157(6): 1262 - 1278.

[6] DeWitt M A, Wang Y, Chen X, et al. Therapeutic genome editing: prospects and challenges[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2016, 15(4): 249 - 262.

[7] Maeder M L, Gersbach C A, Joung J K. TALENs: a widely applicable technology for targeted genome editing[J]. Molecular Cell, 2013, 49(1): 25 - 33.

[8] Kim Y G, Cha J, Chandrasegaran S. Hybrid restriction enzymes: zinc finger fusions to Fok I cleavage domain[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1996, 93(3): 1156 - 1160.

[9] Tebas P, Stein D, Tang WW, et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV[J]. New England Journal of Medicine, 2014, 370(10): 901 - 910.

[10] Anzalone A V, Koblan L W, Liu D R. Finding the right tool for the job: a guide to CRISPR genome editing technologies[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2020, 19(12): 921 - 939.

[11] 空军军医大学西京医院团队. 全球首例人体原位猪全肝移植手术成功实施[J]. 中华外科杂志, 2025, 63(1): 1-5.

Gene Editing Reshaping Medicine: Precision Applications, Technical Challenges, and Ethical Breakthroughs

ZHOU Yali¹, ZHANG Kaibo²

(1. Shandong First Medical University, Tai'an 271000, Shandong, China; 2. Asia Business Research Institute, Hong Kong 999077, China)

Abstract: As a revolutionary breakthrough in the field of life sciences, gene editing technology is profoundly reshaping the landscape of medical and pharmaceutical research. This paper systematically explains the molecular mechanisms of gene editing technology, with a particular focus on its application value in core areas such as the construction of precise disease models, the development of innovative gene therapies, targeted drug discovery, and xenotransplantation. It also deepens the analysis of these application scenarios in light of the latest clinical research findings from 2024 to 2025. At the same time, the paper thoroughly explores key challenges in the application of this technology, including off-target effects, immunogenicity, and ethical controversies. It further reviews in detail the current progress in technological optimization strategies and the development of ethical regulatory systems, and proposes future pathways for the coordinated advancement of technological innovation and ethical governance, with the aim of providing more comprehensive theoretical support and practical guidance for the standardized clinical translation of gene editing technology.

Keywords: Gene editing technology; Medical and pharmaceutical research; Gene therapy; Disease models; Drug development; Precision medicine; Xenotransplantation; Ethical regulation