

# 基因编辑技术发展现状

章德宾, 罗瑶, 陈文进

华中农业大学 公共管理学院, 湖北 武汉 430070

章德宾, 罗瑶, 陈文进. 基因编辑技术发展现状. 生物工程学报, 2020, 36(11): 2345–2356.

Zhang DB, Luo Y, Chen WJ. Current development of gene editing. Chin J Biotech, 2020, 36(11): 2345–2356.

**摘要:** 鉴于以 CRISPR/Cas9 为代表的基因编辑技术在可操作性、经济性和时效性上取得的革命性突破, 以及国内外对此技术的研发和应用现状, 中国有可能在基因编辑技术的下游技术研发 (特别是植物基因编辑的应用)、专业公司孵化等方面取得突破。因此分析目前中国基因编辑技术发展的关键需求、潜在应用领域就显得尤为迫切和必要。采用问卷调查和计量方法对基因编辑技术发展的关键技术需求和最潜在应用领域进行研究。首先建立有序多分类 Logistic 回归模型并进行因变量分析, 通过显著性检验在 4 个方面共 24 个问卷问题中选择 8 个存在显著因果关系的自变量, 然后基于有序多分类 Logistic 回归模型, 分析 8 个问题中不同选项对基因编辑技术发展的具体影响作用。调查结果表明多数基因编辑领域的研究人员认为在注重基因编辑基础技术研发的同时应更多地关注如何进行技术产业化, 要注重在植物领域发展潜在竞争优势; 促进我国基因编辑技术发展不仅需要科研机构参与, 更需要包括高校、政府在内的多方力量协同作用; 正确引导公众的基因编辑技术舆论认识和建立安全规范体系较为迫切; 技术风险规避的重点应放在生物武器和生物恐怖、基因编辑相关传染病、物种基因改变对生态环境的潜在风险等方面。

**关键词:** 基因编辑, CRISPR/Cas9, 关键需求, 政策研究, Logistic 回归

## Current development of gene editing

Debin Zhang, Yao Luo, and Wenjin Chen

College of Public Administration, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, Hubei, China

**Abstract:** As the breakthrough in gene editing, represented by CRISPR/Cas9, gene manipulations now are more maneuverable, economically feasible and time saving. It is possible for China to catch an overtaking in researching and industrializing of downside sections (especially the application of plant gene editing), also the incubation of professional companies in gene editing fields. For this consideration, it is necessary and urgent to find the key demands and potential application for gene editing in China. Questionnaire and statistic analysis were carried out to find the key demands and the most potential application fields of the development for gene editing. Firstly, an ordered multi-classification Logistic regression model was established following with dependent variable analysis. Eight out of 24 questionnaires questions in 4 categories were regarded as independent variables with significance test. Then, regression model based on ordered multi-classification logistic method was established to analyze the specific impact of different options on the development of

**Received:** December 13, 2019; **Accepted:** March 21, 2020

**Supported by:** China Academy of Engineering Consulting Project (No. 2018-XY-63).

**Corresponding author:** Debin Zhang. E-mail: zhangdb@mail.hzau.edu.cn

中国工程院咨询研究项目 (No. 2018-XY-63) 资助。

gene editing. The results showed that most researchers in the field of gene editing take the view that development of potential competitive advantages lies in the field of plant science. The results also showed that major gene editing experts believe more attention should be paid on how to carry out technology industrialization while focusing on basic technology development, as well as the development of potential competitive advantages of gene editing technology in plant field. To promote the development of gene editing in China, not only the participation of scientific research institution was needed, but also the synergy of various forces both universities and governments. It is urgent both properly guiding public opinion on gene editing and establishing a national safety standard system. At the same time, the key point of technology risk avoidance should be put on biological weapons and bioterrorism, gene editing related infectious disease, and the potential risk of species genetic change on the ecological environment, etc.

**Keywords:** gene editing, CRISPR/Cas9, key demands, public policy, logistic regression

基因编辑是对基因组进行定点修饰的一项新技术。基因编辑包括 2 个关键部分：能特异靶向 DNA 序列的“可编程”核酸酶技术和运送基因编辑元件到细胞内的遗传转化技术，还有少数基因编辑需要基因编辑细胞再生的组织培养技术。其中，可编程核酸酶类似于计算机中的芯片，是基因组编辑技术的核心。依据所用可编程核酸酶的不同，目前主流的基因编辑技术主要有 4 种：归巢核酸酶技术 (Meganucleases)、锌指核酸酶技术 (ZFN)、转录激活样效应因子核酸酶技术 (TALEN) 和最新的 CRISPR/Cas9 技术。这 4 种技术均可通过引入位点特异性核酸酶，实现特异性改变目标基因序列以获得期望的生物性状。自 2012 年底 CRISPR/Cas9 技术问世以来<sup>[1]</sup>，其在基因编辑领域显示出相对其他基因操作更加明显和突出的优势。实现该技术仅需设计特异性引导 RNA (sgRNA)，制备相应的 sgRNA 和 Cas9 表达载体，或体外合成 sgRNA 和 Cas9 蛋白等，将其递送进动物细胞或植物的细胞、原生质体、愈伤组织中，即可快速实现基因的定点修饰，如敲除、敲入、单碱基编辑、激活或抑制基因表达等。上述基因编辑技术极大地推动了生命科学基础研究和应用研究的发展。

与转基因技术等传统遗传修饰技术不同，基因编辑可以在不导入外源遗传物质的条件下精确地修改生物遗传信息，因此如何评估、管理基因组编辑技术获得的动植物产品是当前农业技术领

域亟待解决的重大问题之一。正因为如此，美国农业部发文不对利用基因编辑获得的抗褐化蘑菇进行类似于转基因作物的严格监管，这一决定意味着这种基因编辑蘑菇可以直接用于种植和销售，无需通过农业部法规机构的监管程序，这是第一例得到美国政府上市许可的 CRISPR 基因编辑生物，具有里程碑式的意义和示范作用<sup>[2]</sup>。同样，在动物基因编辑领域，也可以利用类似的原理，获得靶标基因并进行编辑。因此，该技术在人类医学模型、生物医药和治疗、农业动植物遗传育种领域都具有广阔的应用前景。

以 CRISPR/Cas9 为代表的基因编辑技术在技术领先性、国家产业竞争优势获取等方面具有重要意义。基因编辑是一种全新颠覆性基因操作技术，其突破以往基因操作的粗放低效特征，实现了对 DNA 序列精准高效地定点修改。同时，其基础技术仍在不断进步中，新一代 CRISPR/Cas9 及其衍生技术的简单高效和低成本使基因编辑短时间内在多领域广泛应用，当前世界各国基因编辑技术发展都处于寻求突破的活跃状态。技术应用研究目前主要集中在疾病模型构建、基因治疗和动植物遗传改良，目前仅少数国家（如美国、日本、阿根廷等）在育种领域对部分基因编辑作物实行了商业化。因此，在相对公平的竞争环境下，如果策略得当，则我国有可能获得载体元件、动植物遗传改良、专业化公司培育等发展优势。我国在基因编辑机制研究及技术发展、动植物基

因编辑体系构建及应用、哺乳动物基因治疗方面已经取得了突破性成就<sup>[3]</sup>, 这些是我国与国外基础研究应用发展差距最小的潜在领域。此外, 我国中药研究目前已进入基因组学时代, 中医药产业有望借此新技术走向世界<sup>[4]</sup>, 家蚕品种的基因编辑改良在推进我国蚕丝产业方面也取得一定成果<sup>[5]</sup>。基因编辑技术的发展是中国实现赶超跨越的重大技术领域之一。

基因编辑技术发展首先要明确其潜在应用领域和关键需求, 准确找出潜在应用领域是新技术发展的首要前提, 其有利于分析在多领域运用背景中的基因编辑技术发展潜力评价, 尤其是市场潜力因素<sup>[6]</sup>。发现关键需求是基因编辑发展突破的首要任务, 明确关键需求有利于明确技术应用的着力点, 以针对性地创造发展环境、促进产学研合作, 从而为实现技术发展找到关键突破口。本文拟通过对全国主要基因编辑研究机构和人员进行抽样调查, 找出上述潜在领域和关键需求。首先, 采用分层抽样将全国划分为 5 个主要片区, 在每个片区内代表性研究机构中随机选择从事基因编辑技术开发和应用的具有博士学位以上的人员开展问卷调查。然后, 基于有序多分类 Logistic 回归和相关性分析, 找出不同特征研究人员和机构对基因编辑潜在应用领域和关键需求的认识及差异, 并进行分析。最后, 结合上述研究结果探讨我国未来基因编辑技术发展的政策启示。

## 1 国内外研究现状

目前国内外基因编辑技术应用主要在医疗、农业生产、食品工业 3 个领域。在医疗领域, 已经在各类遗传病、传染病、癌症等疾病的治疗与预防方面展开研究。在遗传病方面, 对常见的遗传病如血友病<sup>[7]</sup>、遗传性白内障等<sup>[8]</sup>利用基因编辑技术进行的实验都得到了较好的治愈效果。在 HIV 方面的研究则揭示了基因编辑治疗艾滋病的潜力<sup>[9-11]</sup>; 在曾是缺乏治疗手段的传染病乙型肝炎

炎方面, 近年利用基因编辑也发现了对其产生抑制的方法<sup>[12-13]</sup>。在肿瘤研究领域, 借助基因编辑的便种性通过对与肿瘤发展相关的基因功能展开研究, 现已针对不同的肿瘤建立了小鼠肿瘤模型<sup>[14]</sup>, 我国四川大学附属华西医院已经利用 CRISPR/Cas9 针对肺癌治疗进行了全球第一例人体临床实验<sup>[15]</sup>。在农业生产领域, 农作物的产量受气候环境、空气质量、土壤状况等多方面影响<sup>[16]</sup>, 基因编辑作物育种能从产量、品质、抗性等多个方面来改良作物品种<sup>[17]</sup>, 让作物在极端环境下生长<sup>[18]</sup>, 或者使其有更强的抗病能力, 例如抗除草剂的烟草<sup>[19]</sup>, 抗溃疡性的优质品种柑橘<sup>[20]</sup>等, 还创造了一些之前很难获得的新品种<sup>[21]</sup>。对家畜进行基因编辑改良, 可在生长性、抗病性、肉质等方面提高家畜品质<sup>[22]</sup>。在食品工业领域, 基因编辑对细菌、真菌、酵母相关的所有行业都已产生了巨大的影响<sup>[23]</sup>, 基因编辑应用于细菌改良, 在食品工业领域被广泛用于发酵剂研究, 对于乳制品的发展有重要作用<sup>[24]</sup>。

基因编辑的关键需求主要围绕核心技术突破、技术风险规避和社会认知 3 个方面。目前我国对于基因编辑技术的研究论文和专利数量已经达到国际前列, 在部分领域甚至处于全球领先的地位, 但是大多核心、源头技术却仍由国外掌控<sup>[25]</sup>, 中国迫切需要建立原创性的、具有自主知识产权的基因编辑技术, 才能在商业化过程中拥有主动权<sup>[26]</sup>。同时, 由于该技术还包含一些潜在风险, 如最突出的“脱靶”风险, 即工具酶在识别并切割靶位点的同时, 也对与靶位点相似的 DNA 序列同样进行切割<sup>[27]</sup>。这使得目前应用最广的基因编辑技术 CRISPR/Cas9 在应用中风险尤为引人注意。CRISPR/Cas9 技术依赖于 Cas9 核酸酶在 sgRNA 指导下在 PAM 位点的上游 3 个碱基的位点切割目标 DNA (On-target), 但也会切割非靶标的位点 (与 sgRNA 靶标位点序列相似, 且具有 PAM 位点), 这就造成所谓的脱靶 (Off-target),

从而引起不可控的突变。因此, CRISPR 技术存在的脱靶效应 (Off-target effect) 风险是影响 CRISPR 技术能否广泛应用的主要限制因素。令人欣慰的是, 目前对 CRISPR/Cas9 基因编辑的动物、植物细胞、个体的脱靶效应大量研究结果表明, CRISPR/Cas9 脱靶的效应是极低的, 特别是植物中, CRISPR/Cas9 具有高度特异性, 脱靶造成的突变和植物自发突变(个体差异)相比微乎其微<sup>[28]</sup>。同时科学家在不断开发准确性更高的基因编辑系统, 从技术层面上减低脱靶的风险, 例如近年来备受瞩目的 CRISPR/Cpf1 (Cas12a) 系统, Cpf1 对靠近 PAM 基序的前 8 个碱基的错配敏感, 并且不能忍受 4 个连续的碱基错配<sup>[29]</sup>。比起 Cas9 的靶标同目标序列需要 9 个碱基的稳定配对就可以发生切割作用, Cpf1 需要 17 个碱基的稳定配对, 才可以发生切割, 因此在理论上 Cpf1 比 Cas9 具有更好的特异性, 可以显著降低其在基因编辑过程中的脱靶率。更重要的是在人类伦理和社会认知度方面, 人们对基因编辑技术依然存在许多忧虑和争论。2015 年 12 月 1 日举办的首届人类基因编辑国际峰会已经重点对技术安全、伦理风险及国家管理等问题进行了讨论<sup>[30]</sup>。特别是, 2018 年 11 月 27 日在香港举办的第二届人类基因组编辑国际峰会上, 因“世界首例基因编辑婴儿诞生”的深圳科研人员做了会议报道, 这一事件在国内外引起了广泛关注<sup>[31]</sup>, 造成了较大的负面影响, 更加凸显了我国加强基因编辑相关法规制定、监管措施实施的必要性和紧迫性。当前国内研究人员对基因编辑安全管理进行研究的内容主要包括: 从法律规制的角度研究如何应对基因编辑的风险治理<sup>[32-34]</sup>, 分析基因编辑临床试验可能涉及的伦理风险<sup>[35-36]</sup>, 及通过欧美国家的安全管理经验研究国内的基因编辑管理框架<sup>[37-38]</sup>。在当前技术发展现状下, 推动核心技术突破及做好技术风险管理对于基因编辑发展同样具有重要作用。

为推进基因编辑技术的发展, 微观上通过实

验研究实现技术突破, 宏观上则要把握技术研究进展以及技术发展的外环境, 主要通过文献计量法、专利计量法、比较法等方法, 以综述的形式对国内外研究趋势作出判断, 有利于专利申请<sup>[25]</sup>、产学研合作<sup>[39]</sup>和产业布局<sup>[40]</sup>以及规范监管<sup>[37]</sup>, 减少发展阻力。本文则是通过实证分析的方法探究国内目前具有代表性的基因编辑技术研究团队对基因编辑技术发展的认知, 进而宏观把握国内基因编辑技术发展的关键需求和潜在领域, 为技术的研究和发展提供具有价值性的参考方向。

## 2 基于有序多分类 Logistic 的回归模型

### 2.1 Logistic 回归方法

回归分析中, 当待测值为分类定序值时, 因为变量取值仅为数个有限的离散值, 不能建立经典回归分析对应关系; 此时如果通过 Logistic 转换将变量取得某个值的概率作为回归分析变量, 则可以得到连续值对应关系, 就能够满足通常的回归分析要求。当因变量为有序值同时取多于两个水平值时, 即为有序多分类 Logistic 回归, 其属于广义回归范畴, 起源于数学家 Verhulst 拟合函数研究人口统计学<sup>[41]</sup>, 本质上是通过建立因变量分类观察结果取值概率与多个自变量之间关系以分析特定条件下事情发生的可能性, 因其不要求变量分布的先验性假设, 在各领域的数据分析中得到广泛发展和应用, 如其寻找危险因素<sup>[42]</sup>、判别和预测等<sup>[43]</sup>。采用 Logistic 变换, 假设因变量  $Y \in \{v_1, v_2, \dots, v_m\}$ ,  $X = (x_1, x_2, \dots, x_n)$  为自变量, 则取值  $v_1$  的概率为:

$$p_{v_1} = P(Y = v_1 | X = X') = \frac{e^{\beta_{v_1} + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_m x_m}}{1 + e^{\beta_{v_1} + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_m x_m}} \quad (1)$$

对等式两侧进行 Logit 变换:

$$\text{logit}(p_{v_1}) = \ln \frac{p_{v_1}}{1 - p_{v_1}} = \beta_{v_1} + \beta X' = \beta_{v_1} + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_m x_m \quad (2)$$

同样,对  $Y$  的其他取值进行上述变换可得剩余  $m-2$  个回归方程:

$$\logit(p_{v_2}) = \ln \frac{p_{v_2}}{1-p_{v_2}} = \beta_{v_2} + \beta X' = \beta_{v_2} + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_m x_m \quad (3)$$

这些  $(m-1)$  个回归方程即是多分类 Logistic 回归模型,可以看出方程之间的差异仅在截距项  $\beta_0$ , 其他回归系数是相同的。

本文将以全国主要基因编辑研究人员在关键需求和潜在领域内的有序多分类变量为因变量,以对基因编辑技术发展的认可程度为自变量,实现上述有序多分类 Logistic 回归模型。通过对回归系数的比较,找出对基因编辑产出和应用的主要影响因素、次要影响因素,并结合理论分析探讨这些影响未来可能会对产业发展的潜在作用。

## 2.2 变量选择

本质上,基因编辑学者对基因编辑技术发展前景的认可程度决定其技术和产业发展,外在即表现为学者对 CRISPR/Cas9 应用的关键技术和潜在领域认知差异。基于这种逻辑,本文选择业内专家学者对基因编辑技术发展的认可程度  $Y$  作为因变量,从关键需求和潜在领域认知两个维度选取解释变量,如表 1 所示。

关键需求方向的解释变量选择。关键需求是指基因编辑技术研究的发展道路上最需要关注、投入和改善的方向。从关键因素、产学研体系的构建、风险的产生和规避 3 个方向出发,选择研究方面和突破环节的关键需求、对技术需求最迫切的领域、技术应用的行业、利用器官移植治疗疾病意愿、CRISPR/Cas9 应用的社会伦理难题、所在机构经费来源、产学研体系构建推动的最佳利益驱动源、推动中国基因编辑技术发展的最主要力量、产学研合作模式下最适合中国的收益分配方式、CRISPR/Cas9 研发最有效的科技资助方式、最利于中国基因编辑技术研究的产学研创新

模式、未来技术应用的风险类型、改变物种基因对生态环境的风险程度、可能造成人类未知性状改变的风险程度、生物武器、生物恐怖、重大传染病暴发的风险程度、影响人体健康的风险程度、应对基因编辑技术风险的相对较优体系共 18 个变量作为基因编辑关键需求的解释变量。

潜在领域方向的解释变量选择。潜在领域认知是指基因编辑研究人员对基因编辑技术拥有良好未来发展趋势的最具潜力的领域及其方向的认知。从大领域、小方向到具体方式和环节的角度出发,选择可能的竞争优势领域、潜在价值或产业化应用趋势最大的动植物育种方式和育种环节以及分子生物领域、医疗领域和国防安全领域最具潜在价值或产业化可能的方向共 6 个变量作为基因编辑技术潜在领域的解释变量。

## 3 实证分析

### 3.1 数据来源

问卷设计和调查对象选择。根据前期分析,本研究主要目的为寻找我国基因编辑技术发展潜在的最可能突破领域及关键需求。因此结合中国工程院立项指南和上述分类,我们从 4 个角度对问卷问题进行分类设计:基因编辑技术的关键需求;基因编辑技术最可能突破的领域;如何构建基因编辑技术的产学研体系;基因编辑技术应用会产生何种风险。其中每个部分设计 6 个问题,具体问题如表 1 所示。

调查对象和区域为全国主要基因编辑研究的高校和研究所博士以上研究人员。采用多层随机抽样方法,将全国划分为东部、中部、西部、北部和南部 5 个区域,每个区域内部按从业年限、经费数量、团队规模 3 个方面从当地高校和研究院(主要是中国农业科学院和中国科学院系统)所选择代表性研究力量,组成博士学位以上的被调查对象。共回收问卷 150 份,通过筛选后得到有效问卷 134 份,其基本特征如表 2 所示。

表 1 变量定义及赋值

Table 1 Variables definition and values

名称 Variable	变量定义 Definition	取值说明 Values	均值 $\bar{x}$	标准 误差 s
Y	对基因编辑技术发展的认可程度	认可=1, 非常认可=2, 特别认可=3	2.44	0.746
X1	研究方面的关键需求	基础技术研究=1, 技术应用=2, 技术产业化和国产化=3	2.24	0.754
X2	突破环节的关键需求	成本价格=1, 人才培养=2, 基础技术产业化=3, 产业立法=4	3.02	0.677
X3	对技术需求最迫切的领域	国家基础研究竞争=1, 生态环境=2, 农业技术=3, 国防安全=4	2.39	0.929
X4	技术应用的行业	种植业=1, 养殖业=2, 医疗健康=3, 食品加工=4, 国防安全=5	1.77	0.841
X5	利用器官移植治疗疾病意愿	很不愿意=1, 不愿意=2, 比较愿意=3, 愿意=4, 很愿意=5	4.06	0.878
X6	CRISPR/Cas9 应用的社会 伦理难题	生物安全=1, 传统观念=2, 公众舆论=3, 信任=4	2.09	1.127
X7	可能的竞争优势领域	动物=1, 植物=2, 微生物=3, 人类健康与进化=4	2.64	1.318
X8	潜在价值或产业化应用育种方式	杂交育种=1, 分子育种=2, 非常规育种=3, 诱变育种=4, 其他=5	2.22	0.675
X9	潜在价值或产业化应用趋势 最大的动植物育种环节	改良动植物性状=1, 提高动植物抗病能力=2, 构建生物反应器=3, 疾病模型=4, 其他=5	2.10	1.234
X10	分子生物领域最具潜在价值方向	核酸=1, 蛋白质=2, 细胞信号传导=3, 其他=4	1.60	.921
X11	医疗领域最具潜在价值或 产业化可能的方向	头部整体移植=1, 生命暂停=2, 人类意识=3, 人造器官=4, 器官打印=5, 6.39	1.969	
X12	国防安全领域最具潜在价值 或产业化可能的方向	边防安全=1, 海防安全=2, 空防安全=3, 空间安全=4, 电磁安全=5	3.22	1.324
X13	所在机构经费来源	政府科技专项=1, 国家自然科学基金委=2, 企业研发经费=3, 其他=4	1.81	0.634
X14	产学研体系构建推动的最佳 利益驱动源	国家战略和国家研发机构主导=1, 市场自发和企业驱动=2	1.21	0.405
X15	推动中国基因编辑技术发展的 最主要力量	政府=1, 高校=2, 科研机构=3, 企业=4, 社会公众=5	2.38	0.875
X16	产学研合作模式下最适合 中国的收益分配方式	一次性技术交易=1, 专利提成=2, 按股分利=4, 其他=4	2.22	0.646
X17	CRISPR/Cas9 研发最有效的 科技资助方式	科研专项=1, 国家自科=2, 企业自主研发=3, 风险投资基金=4	1.56	0.958
X18	最利于中国基因编辑技术 研究的产学研创新模式	政府推动型=1, 企业主导型=2, 大学主导型=3, 其他=4	2.32	0.835
X19	未来技术应用的风险	产生伦理问题=1, 国家丧失技术制高点=2, 技术领域内新的经济 分配格局=3, 未来军事竞争的显著劣势=4	2.23	0.856
X20	改变物种基因对生态环境的 风险程度	高风险=1, 较高风险=2, 中等风险=3, 较低风险=4, 低风险=5	3.55	1.256
X21	可能造成人类未知性状改变 的风险程度	高风险=1, 较高风险=2, 中等风险=3, 较低风险=4, 低风险=5	3.50	1.013
X22	生物武器、生物恐怖、重大 传染病暴发的风险程度	高风险=1, 较高风险=2, 中等风险=3, 较低风险=4, 低风险=5	3.57	1.235
X23	影响人体健康的风险程度	高风险=1, 较高风险=2, 中等风险=3, 较低风险=4, 低风险=5	3.23	1.077
X24	应对基因编辑技术风险的 相对较优体系	建立安全法律规范体系=1, 健全安全监管体系=2, 完善标识制度=3, 其他=4	1.92	0.869

表 2 调查对象基本特征

Table 2 Characteristics of the Respondents

Items	Min	Max	$\bar{x}$	<i>s</i>	1/2 Quantile	3/4 Quantile
Age	22	55	31.07	6.890	29	35.75
Working years	1	33	6.58	6.325	5	8
Funds for the past five years (¥10 000 yuan)	0	6 000	465.43	770.26	300	505
Team size	1	50	12.47	78.02	12	15

表 2 显示, 调查对象年龄分布在 22 岁到 55 岁之间, 平均年龄为 31.6 岁, 表明当前基因编辑研究领域有较多年轻科研人员参与; 平均从事专业时间为 6.9 年, 最长时间为 33 年, 这表明领域内从事研究时间一般不长, 与 CRISPR/Cas9 技术出现的时间相吻合, 但存在长期从事基因操作研究力量; 近 5 年平均经费为 465.6 万元人民币, 团队规模人数平均为 12.5 人。整体看来, 基因编辑技术研究总体处于待发展阶段。

### 3.2 Logistic 回归分析

#### 3.2.1 平行性检验

本文使用 SPSS 通过显著性检验方法剔除不显著( $P > 0.05$ )的变量, 选用对因变量有显著影响的 8 个因素(与表 4 中左侧所相同)作为自变量, 基因编辑研究人员对基因编辑技术发展的认可程度为因变量, 进行有序多分类 Logistic 回归分析。表 3 中, 拟合优度信息显示模型通过卡方检验,  $P$  值小于 0.01, 模型拟合结果较好; 平行线检验显示,  $P$  值大于 0.05, 显著性 0.263

大于 0.05, 说明接受原假设(位置参数在各个响应类别中相同), 所以各回归方程平行, 即通过平行线检验。

#### 3.2.2 模型估计结果

模型结果显示各个自变量的内部选择对因变量的影响程度都是不同的, 如表 4 所示。通过显著性原则( $P < 0.05$ )得到对因变量影响较大的影响因素并进行如下结果分析。

(1) 在影响基因编辑技术发展的关键需求因素中, 研究方面和突破环节的需求均影响显著。在研究方面的需求中, 以相关技术的产业化和国产化组为对照, 基础技术研究对因变量的影响显著且影响系数为负, 说明基础技术研究对于认可程度的负影响具有更显著的统计意义。在突破环节的需求中, 以产业相关立法为对照, 成本价格和基础技术的产业化对因变量的影响系数为正, 说明在突破环节的需求中注重成本价格和基础技术的产业化对认可程度有正面影响, 其中基础技术的产业化影响作用更大。

表 3 模型拟合信息及平行性检验

Table 3 Model fitting and proportional odds test

Model	Model fitting		Proportional odds test	
	Intercept only	Final	H0	General model
-2Logarithmic likelihood value	286.320	175.818	175.818	145.710 <sup>a</sup>
Chi-Square	—	110.502	—	30.108 <sup>b</sup>
Degree of freedom	—	26	—	26
Significance	—	0.000	—	0.263

a: after reaching the maximum step bisection times, the log likelihood value cannot be further increased. b: the calculation of chi square statistics is based on the log likelihood value obtained by the last iteration of the generalized model.

表 4 基因编辑技术发展的关键需求和潜在领域的有序多分类 Logistic 回归模型

Table 4 Ordered logistic regression for critical needs and potential domains of gene editing

项目 Item	选项 Options	估算 Estimation	标准误差 s	瓦尔德 Wald	显著性 Sig.	95%置信区间 95% Confidence interval	
						Lower	Upper
认可程度	认可=1	-15.241	1.428	113.866	0.000	-18.041	-12.442
	非常认可=2	-12.681	1.467	74.753	0.000	-15.556	-9.806
研究方面的需求	基础技术研究	-1.443	0.644	5.022	0.025	-2.705	-0.181
	技术应用	-0.831	0.539	2.377	0.123	-1.887	0.225
突破环节的需求	技术产业化和国产化	0a	.	.	.	.	.
	成本价格	2.462	1.206	4.165	0.041	0.098	4.826
	人才培养	1.273	0.764	2.775	0.096	-0.225	2.770
	基础技术的产业化	2.581	0.663	15.146	0.000	1.281	3.881
CRISPR/Cas9 应用的 社会伦理难题	产业相关立法	0a	.	.	.	.	.
	生物安全	1.753	0.690	6.448	0.011	0.400	3.106
	传统观念	1.961	0.910	4.646	0.031	0.178	3.745
关键的或可能的 竞争优势领域	公众舆论	2.813	0.845	11.089	0.001	1.157	4.469
	信任	0a	.	.	.	.	.
	动物	0.548	0.561	0.956	0.328	-0.551	1.647
	植物	1.297	0.655	3.919	0.048	0.013	2.580
推动中国基因编辑发展的 最主要力量	微生物	0.410	1.140	0.130	0.719	-1.825	2.645
	人类健康与进化	0a	.	.	.	.	.
	政府	-16.957	1.003	286.114	0.000	-18.922	-14.993
	高校	-15.982	0.931	294.697	0.000	-17.807	-14.157
改变物种基因对生态 环境的风险程度	科研机构	-17.873	0.884	408.988	0.000	-19.606	-16.141
	企业	-16.605	0.000	.	.	-16.605	-16.605
	社会公众	0a	.	.	.	.	.
	高风险	-1.540	1.088	2.005	0.157	-3.673	0.592
	较高风险	-1.748	0.835	4.382	0.036	-3.384	-0.111
生物武器、生物恐怖、重 大传染病暴发的风险程度	中等风险	-0.794	0.691	1.320	0.251	-2.149	0.561
	较低风险	-0.390	0.714	0.298	0.585	-1.790	1.010
	低风险	0a	.	.	.	.	.
	高风险	-3.643	1.273	8.188	0.004	-6.138	-1.148
	较高风险	-0.786	0.767	1.051	0.305	-2.290	0.717
应对基因编辑技术 风险的相对较优体系	中等风险	1.180	0.690	2.927	0.087	-0.172	2.531
	较低风险	1.935	0.775	6.237	0.013	0.416	3.454
	低风险	0a	.	.	.	.	.
	建立安全法律规范 体系	1.710	0.697	6.026	0.014	0.345	3.076
其他	健全安全监管体系	1.460	0.692	4.459	0.035	0.105	2.816
	完善标识制度	0.461	1.296	0.126	0.722	-2.079	3.000
	其他	0a	.	.	.	.	.

a: this parameter is redundant, so it is set to zero.

(2) 在 CRISPR/Cas9 应用的社会伦理难题中, 以信任变量为对照, 生物安全、传统观念、公众舆论对因变量的影响均显著且影响系数为正, 程度逐渐增强, 说明在社会伦理难题层面关注生物安全、传统观念、公众舆论能对基因编辑认可有正向影响, 其中认为公众舆论是影响作用最大的因素。

(3) 在基因编辑技术发展潜在领域方面, 主要探究关键的或可能的竞争优势领域, 以人类健康与进化为对照, 选择植物领域对因变量的影响显著且影响系数为正, 表明认为潜在竞争优势领域为植物的对认可程度有正影响, 即植物基因编辑专家更认同基因编辑技术的发展前景。

(4) 在产学研体系的构建中, 主要探究推动中国基因编辑技术发展的最主要力量。以社会公众为对照, 政府、高校、科研机构对因变量的影响均显著且影响系数为负, 说明多数人认为最主要力量是政府、高校或者科研机构, 其对认可程度均有负影响, 且科研机构对产学研体系的影响最大。

(5) 在风险的产生方面, 主要探究改变物种基因对生态环境的风险程度和生物武器、生物恐怖、重大传染病暴发的风险程度两方面。前者以低风险组为对照, 较高风险组对认可程度的影响显著, 影响系数为负, 说明认为改变物种基因对生态环境存在较高风险, 对认可程度有显著负向影响。后者以低风险为对照, 高风险组和较低风险组对认可程度的影响更显著, 其中高风险组影响系数为负, 较低风险组影响系数为正, 这表明业内均认为基因编辑可能的生化风险对产业认可影响较大, 但是高风险组认为起到明显的负面作用, 低风险组认为起到明显的正向推动作用。

(6) 在风险的规避方面, 主要探究基因编辑技术风险的相对较优体系, 以其他组为对照, 建立安全法律规范体系和健全安全监管体系对因变量的影响更显著且影响系数为正, 表明认为相对较优体系是建立安全法律规范体系和健全安全监管体系对认可程度有正面影响。

## 4 结论与建议

本文通过对全国主要基因编辑研究机构人员的问卷调查, 运用有序多分类 Logistic 回归分析, 探究基因编辑技术的潜在领域和关键需求, 得出如下结论: 第一, 基因编辑研究需求、潜在的可能突破环节、社会伦理难题、潜在优势领域、生态和技术风险等对科研工作者对基因编辑技术发展认可程度存在显著影响。第二, 更注重技术产业化的群体更加认为植物学是潜在竞争优势领域; 更加重视社会伦理和公众舆论的群体、对生物和技术风险不看重群体, 普遍对基因编辑持认可态度。注重基础技术研究、认为推动基因编辑技术发展主要依靠科研机构、认为生态风险较高的群体, 对基因编辑技术发展的认可程度较低。

基于此提出如下建议: 第一, 基因编辑技术的研究在注重基础技术研究同时, 也要更多地关注技术的应用, 注重发展基因编辑技术在动、植物领域可能的竞争优势。第二, 促进我国基因编辑技术发展的力量不仅需要科研机构的参与, 更需要包括高校、政府在内的多方力量的协同作用, 同时不可忽视对社会公众的引导, 完善社会整体对基因编辑技术发展的认知。第三, 正确引导公众在基因编辑技术的舆论和建立安全规范体系较为迫切, 同时技术风险规避的重点应放在生物武器和生物恐怖以及重大传染病暴发的风险 3 方面, 其次为物种基因改变对生态环境的风险。

## REFERENCES

- [1] Cong L, Ann RF, Cox D, et al. Multiplex genome engineering using crispr/cas systems. *Science*, 2013, 339(6121): 819–823.
- [2] Waltz E. Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation. *Nature*, 2016, 532(7599): 293.
- [3] Chen YO, Bao Y, Ma HZ, et al. Gene editing technology and its research progress in China. *Hereditas (Beijing)*, 2018, 40(10): 900–915 (in Chinese).

陈一欧, 宝颖, 马华峥, 等. 基因编辑技术及其在中国的研究发展. 遗传, 2018, 40(10): 900–915.

- [4] Ma YY, Li JZ, Gao EN, et al. Progress of gene editing technologies and prospect in traditional Chinese medicine. *China J Chin Mater Med*, 2017, 42(1): 34–40 (in Chinese).

马琰岩, 李晶哲, 高尔宁, 等. 基因编辑技术的研究进展及其在中药研究中的前景展望. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 34–40.

- [5] Zhu YN. Using CRISPR/Cas9 system to knock out the genes related to important traits of silkworm[D]. Kunming: Kunming University of Science and Technology, 2017 (in Chinese).

朱亚楠. 利用 CRISPR/Cas9 系统批量化敲除家蚕重要性状相关基因 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2017.

- [6] Lu WG, Huang LC. Study on characteristic of new emerging technology based on industry potential evaluation. *Sci Technol Prog Policy*, 2011, 28(22): 5–9 (in Chinese).

卢文光, 黄鲁成. 基于产业化潜力评价的新兴技术特征研究. 科技进步与对策, 2011, 28(22): 5–9.

- [7] Park CY, Kim J, Kweon J, et al. Targeted inversion and reversion of the blood coagulation factor 8 gene in human iPS cells using TALENs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(25): 9253–9258.

- [8] Wu YX, Dan L, Wang YH, et al. Correction of a genetic disease in mouse via use of CRISPR-Cas9. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(6): 659–662.

- [9] Ye L, Wang JM, Beyer AI, et al. Seamless modification of wild-type induced pluripotent stem cells to the natural CCR5 $\Delta$ 32 mutation confers resistance to HIV infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(26): 9591–9596.

- [10] Hu WH, Kaminski R, Yang F, et al. RNA-directed gene editing specifically eradicates latent and prevents new HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(31): 11461–11466.

- [11] Ebina H, Misawa N, Kanemura Y, et al. Harnessing the CRISPR/Cas9 system to disrupt latent HIV-1 provirus. *Sci Rep*, 2013, 3: 2510.

- [12] Bloom K, Ely A, Mussolino C, et al. Inactivation of

Hepatitis B virus replication in cultured cells and *in vivo* with engineered transcription activator-like effector nucleases. *Mol Ther*, 2013, 21(10): 1889–1897.

- [13] Chen JL, Zhang W, Lin JY, et al. An efficient antiviral strategy for targeting Hepatitis b virus genome using transcription activator-like effector nucleases. *Mol Ther*, 2014, 22(2): 303–311.

- [14] Heck D, Kowalczyk MS, Yudovich D, et al. Generation of mouse models of myeloid malignancy with combinatorial genetic lesions using CRISPR-Cas9 genome editing. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(9): 941–946.

- [15] Cyranoski D. Chinese scientists to pioneer first human CRISPR trial. *Nature*, 2016, 535(7613): 476–477.

- [16] Haque E, Taniguchi H, Hassan MM, et al. Application of CRISPR/CAS9 genome editing technology for the improvement of crops cultivated in tropical climates: recent progress, prospects, and challenges. *Front Plant Sci*, 2018, 9: 617.

- [17] Scheben A, Edwards D. Genome editors take on crops. *Science*, 2017, 355(6330): 1122–1123.

- [18] Shi JR, Gao HR, Wang HY, et al. ARGOS8 variants generated by CRISPR-Cas9 improve maize grain yield under field drought stress conditions. *Plant Biotechnol J*, 2017, 15(2): 207–216.

- [19] Townsend JA, Wright DA, Winfrey RJ, et al. High-frequency modification of plant genes using engineered zinc-finger nucleases. *Nature*, 2009, 459(7245): 442–445.

- [20] Peng AH, Chen SC, Lei TG, et al. Engineering canker-resistant plants through CRISPR/Cas9-targeted editing of the susceptibility gene *CsLOB1* promoter in citrus. *Plant Biotechnol J*, 2017, 15(12): 1509–1519.

- [21] Wang C, Wang KJ. Advances in CRISPR-Cas-mediated genome editing system in plants. *Chin J Biotech*, 2017, 33(10): 1712–1722 (in Chinese).

王春, 王克剑. CRISPR-Cas 系统在植物基因组编辑中的研究进展. 生物工程学报, 2017, 33(10):

- 1712–1722.
- [22] Du JJ, Li Q, Cheng X, et al. Research progress in crispr/cas system and the prospect in animal genetic improvement. *China Biotechnol*, 2016, 36(7): 92–103 (in Chinese).  
堵晶晶, 李强, 程霄, 等. CRISPR/Cas 系统的研究进展及其在畜禽遗传改良中的应用前景. *中国生物工程杂志*, 2016, 36(7): 92–103.
- [23] Barrangou R, Doudna JA. Applications of CRISPR technologies in research and beyond. *Nat Biotechnol*, 2016, 34(9): 933–941.
- [24] Barrangou R, Coûté-Monvoisin AC, Stahl B, et al. Genomic impact of CRISPR immunization against bacteriophages. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(6): 1383–1391.
- [25] Fan YL, Wang HY, Wang HZ, et al. Patent analysis on the development of domestic and foreign gene editing technologies. *Chin Bull Life Sci*, 2018, 30(9): 1010–1018 (in Chinese).  
范月蕾, 王慧媛, 王恒哲, 等. 国内外 CRISPR/Cas9 基因编辑专利技术发展分析. *生命科学*, 2018, 30(9): 1010–1018.
- [26] Wang HY, Fan YL, Chu X, et al. Trends and development analysis of genome editing technology focus on CRISPR. *Chin Bull Life Sci*, 2018, 30(9): 1019–1029 (in Chinese).  
王慧媛, 范月蕾, 褚鑫, 等. CRISPR 基因编辑技术发展态势分析. *生命科学*, 2018, 30(9): 1019–1029.
- [27] He XB, Gu F. Genome-editing: focus on the off-target effects. *Chin J Biotech*, 2017, 33(10): 1757–1775 (in Chinese).  
何秀斌, 谷峰. 基因组编辑脱靶研究进展. *生物工程学报*, 2017, 33(10): 1757–1775.
- [28] Li JY, Manghwar K, Sun L, et al. Whole genome sequencing reveals rare off-target mutations and considerable inherent genetic or/and somaclonal variations in CRISPR/Cas9-edited cotton plants. *Plant Biotechnol J*, 2019, 17(5): 858–868.
- [29] Fonfar I, Richter H, Bratovic M, et al. The CRISPR-associated DNA-cleaving enzyme Cpf1 also processes precursor CRISPR RNA. *Nature*, 2016, 532(7600): 517–521.
- [30] Tian T. The royal society of britain and the Chinese Academy of Sciences co-sponsored the technical summit on human gene editing. *Sci Technol Rev*, 2015, 33(18): 106 (in Chinese).  
田恬. 英国皇家学会与中美科学院共同举办人类基因编辑技术峰会. *科技导报*, 2015, 33(18): 106.
- [31] Academic Divisions of Chinese Academy of Sciences. Statement of the scientific ethics construction committee of the academy of Chinese Academy of Sciences on immune aids gene edited infants[EB/OL]. [2018-12-10]. [http://casad.cas.cn/tzgg\\_124342/201811/t20181127\\_4682990.html](http://casad.cas.cn/tzgg_124342/201811/t20181127_4682990.html) (in Chinese).  
中国科学院学部. 中国科学院学部科学道德建设委员会关于免疫艾滋病基因编辑婴儿的声明[EB/OL]. [2018-12-10]. [http://casad.cas.cn/tzgg\\_124342/201811/t20181127\\_4682990.html](http://casad.cas.cn/tzgg_124342/201811/t20181127_4682990.html).
- [32] Liu XX, Liu GX. The legal regulation of risk in the application of gene editing technique. *Huazhong Agric Univ: Soc Sci Ed*, 2016, (5): 125–131, 148 (in Chinese).  
刘旭霞, 刘桂小. 基因编辑技术应用风险的法律规制. *华中农业大学学报: 社会科学版*, 2016, (5): 125–131, 148.
- [33] Zhou SW, Zhao LW. Risks and legal analysis of gene editing. *Chin Med Ethics*, 2017, 30(8): 932–935 (in Chinese).  
周蔚文, 赵利文. 基因编辑技术的风险及法律分析. *中国医学伦理学*, 2017, 30(8): 932–935.
- [34] Wang K. Legal regulations on multidimensional risks of human gene editors. *Seeker*, 2017, (11): 98–107 (in Chinese).  
王康. 人类基因编辑多维风险的法律规制. *求索*, 2017, (11): 98–107.
- [35] Wang CP. Clinical ethics of human embryo gene editing mediated by CRISPR/Cas9 technology. *J Dialect Nat Newsl*, 2018, 40(11): 105–112 (in Chinese).  
王翠平. 人胚胎基因编辑治疗的伦理分析——以 CRISPR/Cas9 技术为例. *自然辩证法通讯*, 2018, 40(11): 105–112.
- [36] Liu F, Yi XF. The ethical risk and decomposition of

- gene-editing technology in “Designer Babies”. *Stud Dialect Nat*, 2017, 33(7): 61–64 (in Chinese).
- 刘芳, 易显飞. “设计婴儿”中基因编辑技术的伦理风险及消解. *自然辩证法研究*, 2017, 33(7): 61–64.
- [37] He XD, Chen QQ, Zhan JT. The safety policies for the organism from genome editing technology in US and Europe and the implication for China. *Forum Sci Technol China*, 2018, (8): 183–188 (in Chinese).
- 何晓丹, 陈琦琦, 展进涛. 欧美等国基因组编辑生物安全管理政策及对中国的启示. *中国科技论坛*, 2018, (8): 183–188.
- [38] Shen P, Zhang QY, Yang LT, et al. The safety management of genome editing technology. *Sci Agric Sin*, 2017, 50(8): 1361–1369 (in Chinese).
- 沈平, 章秋艳, 杨立桃, 等. 基因组编辑技术及其安全管理. *中国农业科学*, 2017, 50(8): 1361–1369.
- [39] Li XM, Sun W, Xu Q, et al. Analysis of development trend of agricultural biotechnology based on patent bibliometrics. *Biotechnol Bull*, 2018, 34(12): 221–231 (in Chinese).
- 李晓曼, 孙巍, 徐倩, 等. 基于专利计量的农业生物技术发展态势分析. *生物技术通报*, 2018, 34(12): 221–231.
- [40] Xu L, Wang Y, Yao CY, et al. Trends and development bottleneck analysis of gene editing technology. *China Biotechnol*, 2018, 38(12): 113–122 (in Chinese).
- 许丽, 王玥, 姚驰远, 等. 基因编辑技术发展态势分析与建议. *中国生物工程杂志*, 2018, 38(12): 113–122.
- [41] Verhulst PF. Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. *Correspond Mathématique Phys*, 1838, 10: 113–121.
- [42] Wu ZQ, Wang Y, Li W. Question’s needing attention when using logistic regression analysis. *Chin Circ J*, 2014, 29(3): 230–231 (in Chinese).
- 吴振强, 王杨, 李卫. 采用 Logistic 回归分析时需注意的问题. *中国循环杂志*, 2014, 29(3): 230–231.
- [43] Chen G, Chen JW. Logistic regression method for discriminant analysis and prediction. *J Math Med*, 2007, 20(3): 280–281 (in Chinese).
- 陈广, 陈景武. Logistic 回归分析的判别预测功能及其应用. *数理医药学志*, 2007, 20(3): 280–281.

(本文责编 陈宏宇)