基因编辑·大家谈

# 碱基编辑能否革新遗传病治疗

## ——单碱基编辑的潜力与挑战

白超

基因编辑为遗传性疾病治疗带来了新的可能。与依赖 DNA 双链断裂的传统核酸酶编辑策略不同，碱基编辑能够在特定条件下直接改变 DNA 中的单个碱基，而不必有意造成 DNA 双链断裂。这一特点使其尤其适用于部分由单核苷酸变异引起的遗传病，也为体内基因治疗和个体化治疗提供了新的技术路径。

不过，从分子层面的精准改写到患者真正获益，中间仍有安全性、递送效率、临床证据和公平可及等诸多关口。所以，我们既要看到这项技术的独特优势，也要准确把握其适用范围与伦理边界。



白超

### 从双链切割到单碱基改写

以 CRISPR-Cas9 为代表的核酸酶编辑技术，通常通过切割目标 DNA 启动细胞修复过程，修复可能产生的插入或缺失。如果要按预设序列修复，则往往需要依赖同源定向修复机制（HDR），而其效率会受到细胞类型、细胞周期和供体模板等因素影响。

碱基编辑提供了另一种思路，将负责识别目标序列的 Cas 蛋白变体与碱基脱氨酶等催化模块组合，在向导 RNA 的帮助下定位特定 DNA 区域，并对编辑窗口中的碱基进行化学转换。经典胞嘧啶碱基编辑器（CBE）和腺嘌呤碱基编辑器（ABE）分别支持特定类型的碱基转换，能够在不主动造成 DNA 双链断裂的情况下完成部分单碱基变更。

不过，这种机制优势并不意味着碱基编辑适用于所有遗传变异。它主要适合能够通过现有编辑器实现目标碱基转换且编辑后果符合治疗预期的位点；对于需要插入 / 删除较长序列或涉及复杂结构变异的疾病，其他编辑策略可能更合适。随着编辑器工程化发展，研究者正在拓展可编辑的碱基类型、靶向范围和编辑窗口，并探索线粒体 DNA 编辑等不同应用方向。

对临床研究而言，关键不是追求“可编辑位点”数量最大化，而是确认特定变异是否与疾病表型有明确因果关系，以及改变该位点能否带来可预测的临床获益。

### 精准性仍需验证

碱基编辑避免了 DNA 双链断裂这一环节，但并不等于没有基因组风险。首先，如果编辑窗口内存在多个可被识别的相同类型碱基，目标碱基附近的其他碱基也可能同时发生变化，形成“旁观者编辑”。其次，编辑器可能在非预期 DNA 位点产生脱靶改变；某些脱氨酶还可能引发非预期 RNA 编辑。编辑结果也会受到目标序列、细胞类型、递送方式和编辑器构型等因素影响。因此，“精准”不能仅以目标位点的编辑效率衡量，还需要同时考察非预期编辑、大片段基因组改变、细胞功能影响及潜在的长期后果。

研究者正通过优化脱氨酶、调整编辑窗口、改造 Cas 蛋白以及改进向导 RNA 设计等方式提高特异性，并尝试扩大可识别的靶位点范围。需要强调的是，实验室中的风险降低，不等于临床风险已经消除。对于拟进入临床的编辑器，应根据治疗场景开展系统的质量评价，包括目标位点和潜在脱靶位点检测、编辑产物的完整性分析、相关细胞功能评估，以及与给药方式相适应的毒理和免疫学研究。对具有持久效应的体内编辑治疗，还需建立长期随访机制，观察迟发性不良事件及治疗效果的持续性。

### 从技术可行走向临床获益

碱基编辑的临床转化，既取决于编辑器本身，也取决于能否将其安全、有效地送达目标组织。体外编辑可以先从患者体内获取细胞，在实验室完成编辑与质量检测，再将符合要求的细胞回输；这种模式便于治疗前评估编辑结果，但涉及细胞采集、制备、预处理和回输等复杂流程。体内编辑则尝试将编辑器直接送入患者体内，流程可能更简化，却对递送载体的组织选择性、剂量控制和免疫反应提出更高要求。

腺相关病毒（AAV）具有较成熟的递送研究基础，但其装载容量有限，可能难以容纳较大的编辑器系统；脂质纳米颗粒（LNP）可递送编码编辑器的 mRNA 和向导 RNA，并使编辑器表达相对短暂，在部分肝脏靶向应用中展现出潜力。不过，任何载体都存在适用范围与局限，递送效率、组织分布、炎症反应及重复给药的可行性，均需结合具体产品和适应证判断。

临床进展正在提供更直接的证据。2025 年，《新英格兰医学杂志》报道了一例为 CPS1 缺乏症患儿定制的体内碱基编辑治疗。患儿接受治疗后，短期内可耐受更多膳食蛋白，相关药物剂量也得以减少，且报告期内未出现严重不良事件。该病例显示，针对超罕见遗传病快速设计个体化编辑疗法具有技术可行性，但单个病例和有限随访尚不足以确立长期安全性与疗效。2026 年，《新英格兰医学杂志》又报道了靶向 PCSK9 的体内碱基编辑疗法早期临床研究，初步结果显示参与者的 PCSK9 和低密度脂蛋白胆固醇水平出现剂量相关下降。不过，这仍属于早期临床证据，后续需要更大样本量和更长随访以评估风险、持续性及临床结局。

### 技术背后的伦理关切

碱基编辑带来的伦理问题并非技术之外的附加议题，而是临床决策的一部分。

首先，必须警惕“遗传还原论”与“基因决定论”对医学本质的侵蚀。换句话说，应避免把遗传变异直接等同于疾病本身，即使某种变异与疾病存在明确关联，疾病的严重程度和治疗反应仍可能受到遗传背景、年龄、环境和其他生物学因素影响。在精准编辑的光环下，人们容易产生技术幻觉，倾向于将复杂疾病与生命差异简化为“DNA 链上某个碱基发生错误，只要纠正即可”。生命是复杂的自组织系统，基因变异不等于临床疾病。特别是对于包含认知、心理与行为的多基因疾病，其发生发展受神经网络、表观遗传以及社会环境的深刻塑造。过度迷恋碱基改写逻辑，极易导致医学将关注点从“患病的人”狭隘地收缩为“缺陷的基因”，抹杀生命的社会性与整体性。

其次，治疗可及性需要被纳入技术的伦理评价体系。个体化编辑疗法可能涉及高昂的研发、生产、检测和随访成本，超罕见病患者虽可能因此获得新的治疗机会，但由于不同医疗体系和家庭的支付能力差异，也可能加剧健康不平等。研发与监管体系需要探索适合个体化疗法的质量控制、证据评价和可持续支付机制，避免技术突破只惠及少数患者。

最后，体细胞编辑与可遗传的生殖系编辑必须严格区分。针对患者体细胞的治疗，主要评估其对接受治疗者的风险与获益；对生殖细胞或胚胎进行可遗传编辑，则可能影响后代，涉及更复杂的安全、知情同意和代际责任问题。当前，临床应用应坚持明确的治理边界，不能将体细胞治疗的进展视为放宽生殖系编辑限制的理由。

碱基编辑的价值在于为部分遗传病提供了不同于传统 DNA 切割的精准干预路径，并逐步展现出体内治疗和个体化治疗的可能。但技术上的可行不等于临床上的成熟，靶点上的准确也不等于患者整体获益。只有将机制证据、风险评估、长期随访、患者价值和公平可及共同纳入转化过程，碱基编辑才能从令人期待的分子工具稳步发展成为经得起临床检验的治疗选择。

（作者单位：昆明医科大学）

相关论文信息：
https://doi.org/10.1111/jcmm.71159