DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220412

·科技治理·

线粒体置换技术的挑战及其规制

陈鲁夏[2,3#]，谢鑫炜[1,3#]，肖振宇[1,3*]，彭耀进[2,3,4*]

（1. 北京理工大学，北京 100081；
2. 中国科学院动物研究所，北京 100101；
3. 北京干细胞与再生医学研究院，北京 100101；
4. 中国科学院大学，北京 100101）

【摘要】线粒体置换技术（Mitochondrial Replacement Techniques, MRT）旨在帮助因携带缺陷线粒体DNA（mitochondria DNA, mtDNA）而患严重线粒体疾病的女性生育具有自身遗传物质和血缘关系的健康子代。然而，该技术尚处于基础研究向临床转化的初期，不仅存在科学、安全争议，而且伴随一系列伦理及社会担忧。各国正积极推进该领域的立法、修法及政策制定工作。基于科技发展、伦理文化、政治立场等要素，各国政策对MRT相关问题有着不同的态度与规制举措，这同样给MRT健康发展带来重大挑战。MRT规制制度的构建，需基于科技进展并依据我国国情、患者需求、风险考量和既有辅助生殖技术规制框架综合设计，以推进MRT负责任的应用，进而增进人民福祉。

【关键词】线粒体置换；基因编辑；伦理问题；法律规制

中图分类号：[R715.5]，R-052　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2022）04-0094-09

Challenges and regulation of mitochondrial replacement techniques

Chen Luxia[2,3#], Xie Xinwei[1,3#], Xiao Zhenyu[1,3*], Peng Yaojin[2,3,4*]

(1. Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China;
2. Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;
3. Beijing Institute for Stem Cell and Regenerative Medicine, Beijing 100101, China;
4. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

【**Abstract**】Mitochondrial replacement technique (MRT) research and clinical trial aim to help women carrying severe defective mitochondrial genes give birth to healthy infants which are genetically and consanguineously related to these women. However, MRT is still in its early stage of applying the basic research to clinical trial, and there are not only scientific and security controversy, but also a series of ethical and social concerns. Several jurisdictions are actively promoting legislation, revision, and policy formulation regarding the MRT. Nevertheless, different jurisdictions may have diverse attitudes and regulatory initiatives towards MRT related issues based on multidimensional factors, such as the development of science and technology, ethical culture, and political stance, which also poses a significant challenge to the development of MRT and responsible

收稿日期：2022-11-28；**修回日期**：2022-12-09

基金项目：中国科学院战略性先导科技专项（XDA16040503）；中国科学院青年创新促进会项目（2021080）

通信作者：彭耀进（1986-），男，四川资中人，研究员，主要从事生命科技法律与伦理、知识产权与标准、科技创新与管理方面的研究。E-mail：yaojin.peng@ioz.ac.cn

肖振宇（1987-），女，湖南长沙人，博士生导师，主要从事灵长类胚外组织发育、细胞谱系发生与疾病的研究。E-mail：xiaozy@bit.edu.cn

#为共同第一作者

governance of this research field. The construction of a regulatory system for MRT requires a comprehensive design based on our national condition, patient needs, technological advances, and risk considerations, as well as the existing regulatory framework for assisted reproductive technologies. In doing so, we can advance the responsible application of MRT and thereby promote human well-being.

【Keywords】Mitochondrial Replacement; Gene Editing; Ethical Issues; Regulation

1 问题的提出

所谓线粒体置换技术（Mitochondrial Replacement Techniques，MRT），是指通过显微操作将细胞核DNA（nuclear DNA，nDNA）从含有缺陷线粒体DNA（mitochondria DNA，mtDNA）的卵母细胞或受精卵中转移到具有正常线粒体的去核卵母细胞或受精卵中的一系列技术[1]。该技术旨在帮助因携带缺陷mtDNA患严重线粒体疾病的母亲生育带有自身遗传物质和血缘关系的健康子代。学界围绕MRT相关科学、伦理、社会与法律等问题争论已久，但两次重大事件将该技术推到国际科学舞台的镁光灯下：一是2015年英国通过修法成为世界上首个让MRT治疗/预防严重线粒体遗传疾病合法化的国家；二是2016年世界上首例MRT“三亲婴儿”在墨西哥诞生。

MRT作为预防严重母系线粒体遗传疾病的手段，其安全性、有效性仍有待更多科学数据支撑。与此同时，MRT的潜在应用仍伴随伦理、社会争议，诸如“三亲婴儿”、人生殖系基因改造等。不同国家对此类问题有着不同的伦理态度和规制举措，这都给MRT的发展和治理提出了重大挑战。当前，国家卫生健康委员会发布的《生物医学新技术临床应用管理条例（征求意见稿）》涉及MRT，但该文件尚未生效。可见，MRT规制制度的构建在中国仍面临高度不确定的状态。有鉴于此，为了使MRT规制制度适应生物医学发展带来的新挑战，有必要解决如下问题：第一，梳理MRT的科学发展与前沿，寻找MRT规制制度的科学基础；第二，根据MRT的特征，探究MRT应用的潜在伦理和社会风险；第三，根据相关技术及应用的发展现状，并结合我国生殖医学规制框架，剖析MRT目前可能的规制路径；第四，基于我国既有生物医学立法框架，提出未来针对MRT的可行规制思路。

2 MRT的科学探究

线粒体疾病严重危害患者健康，然而当前的治疗方式捉襟见肘、收效甚微。nDNA或mtDNA缺陷皆可能导致线粒体结构功能异常。线粒体结构功能缺陷常引发细胞呼吸链及能量代谢障碍，导致线粒体疾病出现。对于nDNA正常但携带缺陷mtDNA的女性患者，由于缺陷mtDNA可通过卵母细胞的细胞质遗传给子代，因此患有严重遗传性线粒体疾病的妇女面临无法生育健康且具有血缘关系子代的困境。MRT为此类女性群体生育健康子代带来希望。

2.1 MRT的疾病治疗需求

每个人体细胞包含成百上千个线粒体，线粒体是人体细胞的重要能量来源，供给细胞所需能量的95%[2]，对机体能量代谢至关重要。线粒体功能同时受mtDNA和nDNA的双重调控。研究表明，已知的线粒体内大约1 500种蛋白质中，绝大部分蛋白质由nDNA编码，在细胞质中历经翻译和修饰，最后进入线粒体发挥特定功能。相比nDNA，mtDNA遗传信息仅占子代所有遗传信息的0.1%，mtDNA在线粒体中主要编码13种多肽、22种转运RNA以及2种核糖体RNA，参与氧化磷酸化过程[3]。因此，mtDNA或者nDNA的缺陷均可能导致线粒体疾病。

由于线粒体能量代谢常产生大量活性氧类，因而mtDNA比nDNA更容易受损伤，mtDNA突变率是nDNA的25倍[4]。当一些mtDNA突变且未及时修复时，细胞就会同时含有正常和异常的mtDNA混合物。当异常或缺陷mtDNA的占比超过一定阈值（取决于组织和突变类型，但通常在60%~90%之间），线粒体功能将受损进而导致线粒体疾病[5]。线粒体疾病影响高能量需求的器官和组织，临床表现多为代谢相关疾病，包括神经、消化等系统功能异常，从而降低患者生活质量、减少寿命[6]。例如，随着年龄的增加，线粒体疾病患者容易患上阿尔兹海默症、帕金森病等疾病，甚至早衰早亡。

当前，线粒体疾病尚没有针对性的治愈手段，临床解决办法以缓解症状、避免病症恶化为主[7]。由此可见，线粒体疾病的预防尤为重要。由于受精卵的细胞质几乎全部来自患病母亲，因此一旦母亲被诊断患有线粒体疾病，不论是nDNA导致的线粒体疾病还是携带缺陷mtDNA，其子代皆有患上线粒体疾病的风险。通常情况下，医生不建议患有线

粒体遗传病的女性生育。对于有强烈生育欲望的患者，可通过产前筛查或其他干预方法帮助生育，降低子代患病几率。例如，患者可选择mtDNA突变比例少（低突变负荷）的卵母细胞进行体外受精或者通过胚胎植入前遗传学检测，结合产前诊断筛选正常或者低突变负荷的胚胎进行移植。然而，这些方式仍无法完全避免子代患上遗传性线粒体疾病，因为研究表明，异常mtDNA的比例可能会在胚胎发育过程中变化，从而导致产前筛查选出的低突变负荷卵母细胞或胚胎在发育过程中积累大量异常mtDNA，最终导致子代出现遗传性线粒体疾病症状[8]。因此，目前尚无法通过产前诊断或者胚胎植入前遗传学检测来杜绝子代线粒体疾病的产生。MRT治疗的临床需求一望而知。

2.2 MRT的发展及应用

20世纪九十年代，Cohen最早提出MRT，为患有线粒体遗传疾病且携带缺陷mtDNA的女性生育健康子代带来希望[9]。迄今为止，MRT主要有五种：卵浆移植（Germinal Vesicle Transfer，GVT）[10]，原核移植（Pronuclear Transfer，PNT）[11]，母体纺锤体移植（Maternal Spindle Transfer，MST）（注：MST也指代减数分裂纺锤体移植（Meiotic Spindle Transfer，MST），均表示纺锤体移植技术（Spindle Nuclear Transfer，SNT）[12]，极体移植（Polar Body Transfer，PBT）[13]，其中PBT包含有第一极体移植（First Polar Body Transfer，PB1T）[14]以及第二极体移植（Second Polar Body Transfer，PB2T）两种方式[15]。GVT在动物实验中效果并不理想，胚胎存活率低，故本文主要介绍后四种MRT[16]。

2.3 原核转移

原核转移（Pronuclear Transfer，PNT）是指将患者受精卵中的两个原核同时取出，并转移到去核的供体胞质中，以减少线粒体从患者受精卵传递给子代的风险（见图1）。值得注意的是，为避免损伤原核，PNT取核过程会吸取原核周围少量细胞质，因而异常mtDNA也可能会被转移到新的受精卵中，从而导致子代mtDNA污染，患遗传学线粒体疾病风险增加。2003年，一名患有不明原因不孕的30岁女性通过PNT建立双胎妊娠。两枚胚胎核型正常，且未检测到母体mtDNA携带，然而最终胚胎发育只持续到妊娠中期[17]。故而，PNT的临床安全性和有效性仍需进一步评估。

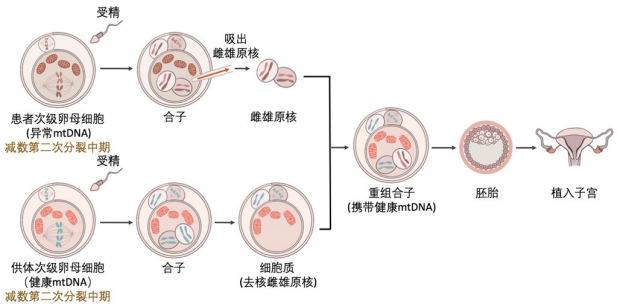


图1 原核移植过程模式图

2.4 母体纺锤体移植

母体纺锤体移植（Maternal Spindle Transfer，MST）是指将患者次级卵母细胞第二次减数分裂中期（MⅡ期）形成的无核膜纺锤体移植到供体去核健康卵母细胞中的技术（见图2）。理论上，重组的卵母细胞仅携带极低比例的患者异常mtDNA，且MⅡ期卵母细胞纺锤体远小于原核，因此易操作。然而，目前尚无法评估的是，在实施MST过程中使用的细胞松弛素和仙台病毒是否会给子代带来潜在安全隐患。2009年，Tachibana等[18]首次对非人灵长类（猕猴）卵母细胞实施了MST。在MST产生的猕猴子代细胞中几乎检测不到异常mtDNA。2016年，《科学》杂志报道了美国纽约“新希望生殖中心”Zhang团队[19]为规避美国的监管，在墨西哥接生世界上首例通过MST诞生的“三亲婴儿”，该婴儿仅携带1%~2%母体异常mtDNA。然而，由于缺乏严格监管，该MST应用相关的技术、安全及伦理隐患重重。

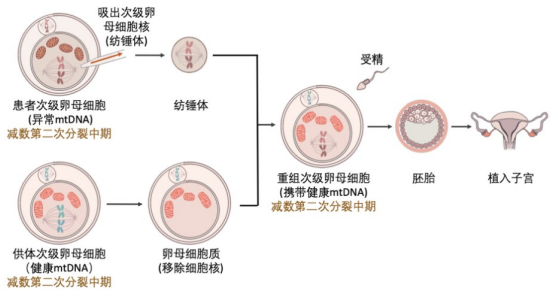


图2 母体纺锤体移植过程模式图

2.5 极体移植

卵母细胞在成熟过程中经历两次减数分裂，产生的小体即极体：第一次减数分裂产生第一极体（First Polar Body，PB1）；第二次减数分裂产生第二极体（Second Polar Body，PB2）。初/次级卵母细胞和PB1/PB2的nDNA相同。然而由于减数分裂中细胞质不均匀分配，极体包含较少细胞质，能够最大程度降低MRT过程中携带异常染色体的风险，根

据这一性质开发出PBT技术，包括PB1T和PB2T。PB1T：在患者未受精的卵母细胞处于减数第二次分裂中期时，将同处这一时期的PB1纺锤体移植到处于同时期、预先被移除纺锤体的健康供体卵母细胞中（见图3）。PB2T：从患者受精卵中取出PB2的原核，将其移植到预先移除雌原核的健康供体的受精卵中（见图4）。PB1和PB2移植后的小鼠均成功怀孕并拥有健康的子代[20]。2020年，Wang团队[14]首次在非人灵长类动物中实现了PB1T，子代猴体内由PB1带来的线粒体占比低于5%。然而，PBT在人体应用中的安全性和有效性仍有待进一步研究验证。

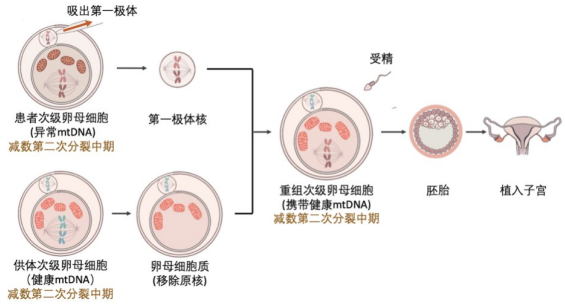


图3 极体移植：第一极体移植过程模式图

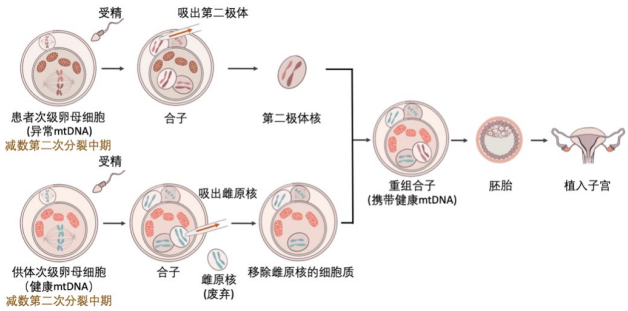


图4 极体移植：第二极体移植过程模式图

3 MRT潜在多维风险辨析

当前，通过MRT诞生的婴儿已有报道，且该技术已在包括英国在内的一些法域取得应用许可。2015年2月，英国下议院以压倒性多数通过决议，允许研究人员开展MRT的临床相关研究[21]。2017年3月，英国人类受精与胚胎管理局（Human Fertilisation and Embryology Authority）授权纽卡斯尔生殖中心（Newcastle Fertility Centre）使用MRT治疗患者[22]。2022年10月1日，澳大利亚政府卫生和老年护理部（Australian Government Department of Health and Aged Care）批准线粒体捐赠，以应用更先进的辅助生殖技术，减少线粒体疾病的垂直传播[23]。尽管一些国家对MRT应用的推进似乎已进入轨道，但其仍伴随着相关技术、伦理及社会等方面的巨大争议。

3.1 MRT的技术风险

MRT的技术风险与患者mtDNA的残余、拷贝数增加以及患者nDNA与捐献者mtDNA不相容有关。首先是患者异常mtDNA的残余和拷贝数增加的问题。例如，在PNT操作过程中，为避免原核损伤，取核过程会多吸取原核周围的细胞质，从而可能将少量携带异常mtDNA的线粒体移植到新的胞浆中。这里会出现两种情况：一种情况是，患者携带异常mtDNA的线粒体会在胚胎发育过程中以超过捐献者正常线粒体的速度不断复制和扩增，从而使得子代细胞充斥着大量患者自身的异常mtDNA[24]。另一种情况是，由于线粒体疾病可能本就是由调控线粒体功能的nDNA异常所致，因此移植后患者自身的nDNA仍会在新合成细胞的线粒体中发挥调控作用，进而导致原本健康的捐献者卵母细胞中的线粒体发生异常[25]。换言之，MRT治疗似乎也无法完全避免线粒体疾病的出现，这使得其应用的必要性受到质疑。

其次是患者nDNA与健康mtDNA不相容的问题。我们虽已知nDNA参与大部分线粒体蛋白质合成，但nDNA与mtDNA之间互作机制不明，患者nDNA与健康捐献者mtDNA是否相容以及对“三亲婴儿”健康的影响有待进一步研究[26]。MRT应用的乐观主义者认为，MRT只不过是给患者的生殖细胞换一块“电池”（mtDNA），使其能够更好地发挥原本的功能。而悲观论者则认为，非原装的电池（捐献者的mtDNA）可能会与机体（患者的nDNA）存在不匹配的问题，从而影响机体原有功能的发挥。换言之，当患者的nDNA被移植到新的细胞质中，一旦出现“水土不服”的情况，nDNA与mtDNA的不相容可能会影响细胞内基因表达和细胞功能等[27]。当前已有研究表明，小鼠nDNA和mtDNA的不相容导致氧化应激增加，从而导致子代小鼠生长发育迟缓[28]。由此可见，在MRT应用之前，线粒体“电池理论”背后的科学问题仍有待进一步研究论证[27]。

3.2 MRT应用的伦理争议

MRT应用的伦理风险与“三亲婴儿”以及人生殖系基因改造有关。其中，核心关注是通过MRT产生的子代携带三个人的遗传信息，三亲概

念对传统家庭观念造成冲击，并衍生出对线粒体捐赠者母亲身份以及子代自我身份认同的问题。同时，在当前国际社会禁止以生殖为目的的人生殖系基因改造的共识环境之下，MRT是否为人生殖系基因改造这一问题，从根本上将决定人们对于MRT应用的态度。对此，各法域基于特定社会文化、伦理价值观、政治立场等因素有着不同的定义。

第一，在伦理价值观上，MRT子代的遗传信息来源自三人，这将冲击固有家庭观。通过MRT所产生的受精卵，具有来自生物学双亲的nDNA和来自卵母细胞或受精卵捐献者（供体）细胞质内健康mtDNA。这种遗传信息来自三人的子代又被称为“三亲婴儿”。然而，传统家庭观念认为，子女的遗传信息皆源自父母双方。因此，人们担心MRT的大量应用，将冲击人类社会长期固定下来的家庭伦理观。例如，提供健康线粒体的女性能否成为孩子生物学或法律意义上的母亲[16]？经由MRT出生的孩子长大后是否会在自我身份认同方面出现问题[29]？仔细思之，这些担忧皆基于一个重要前提，即mtDNA作为遗传物质能够决定子代的生物性状，并由此定义子代的身份（identity）。然而，前英国首席医疗官Sally Davies指出，mtDNA不同于nDNA，其并非决定子代“是谁”以及“如何是”的关键遗传信息[29]。基于该观点，英国法律拒绝承认线粒体捐献者合法母亲的身份，因为她们“仅提供孩子基因的0.1%”[30]。

第二，MRT涉及受精卵mtDNA改变，因而牵涉当前国际社会对人生殖系基因改造的关注。当前，国际社会基本已经对禁止以生殖为目的而改造人生殖系基因达成共识[31]。如果MRT被认定为人生殖系基因改造，其临床应用将落入禁止性的活动范围。有鉴于此，对这个问题的理解和解释已经成为MRT在应然层面可否被接受的关键。

具体而言，关于MRT是否为人生殖系基因改造的问题，可从两个层面来理解。首先，MRT是否为人生殖系改造；其次，MRT是否为人生殖系基因改造。针对第一个问题，人们基本已有共识。人生殖系改造的作用对象是生殖细胞，且改造具有可遗传性，由于MRT改变了卵母细胞中的mtDNA并能够遗传给下一代，故而属于人生殖系改造。然而针对第二个问题，目前争议较大，且主要不在科学层面，而是由不同的伦理理解和政治立场导致。例如，英国在这个问题上被批评掺杂了过多的政治考量，并重新定义了基因改造[32]。英国在界定基因改造时主要考量两个要素，一是作用对象，二是作用方式[29]。首先，从作用对象角度来看，mtDNA与nDNA有明显的区别。依照英国立法者的理解，基因改造涉及的对象是nDNA而非mtDNA，因为是前者而非后者决定“人的特征和特质”[29]。其次，从作用方式上来看，基因改造需要针对特定nDNA序列进行“局部修饰”，而MRT是将患者nDNA整体转移并不改变其原本序列，属于“整体替换”[29]。因此，英国立法者认为MRT不是人生殖系基因改造。有趣的是，美国医学研究所（Institute Of Medicine，IOM）虽然赞同这种作用对象上mtDNA与nDNA的区别，以及作用方式上“整体替换”和“局部修饰”的区别，但当涉及是否将MRT界定为人生殖系基因改造这一问题时，该医学研究所认为MRT应用仍需要在美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）的规制框架下来理解[16]。由于FDA采用较为广义的基因改造定义“对细胞内遗传物质的改变”，因此医学研究所认为MRT即便不涉及基因编辑，但包含对基因物质的“新结合”，故而是“对细胞内遗传物质的改变”[29]，属于人生殖系基因改造。由此可见，关于MRT是否为人生殖系基因改造这一问题，根本上取决于每个国家如何定义以及如何解释“基因改造”，而这又与其伦理社会文化、科技发展需求以及政治立场等因素密切相关。

3.3 MRT应用的潜在社会关注

MRT旅游往往会对其目的国的规制体系形成挑战。医疗旅游的目的地通常为“监管洼地”，即医疗技术应用在法律、监管方面尚不清晰或无有效规制手段的地方。例如，2016年墨西哥“三亲婴儿”事件就是涉事美国科学家利用当地“没有规则”而推动的[32]。该事件对墨西哥的生殖医学规制体系造成极大冲击[33]。当前，多数国家对MRT进一步的临床应用仍持观望态度，但墨西哥“三亲婴儿”事件警示我们，那些对某种技术监管较弱或没有监管准备的国家，可能遭受他国的伦理倾销，从而冲击本国公众的认知和相关领域研究和产业的发展。比如，MRT涉及对胚胎的操作，若在A国实施了MRT，然后将人胚胎运送至B国进行胚胎植入，这可能会引起B国对胚胎保护问题的争论。有鉴于此，在科技全球化背景下，为避免成为他国前沿生

物技术的试验场，各国有必要采取更为积极的应对策略，从消极的观望者成为负责任治理的推动者。

4 MRT规制制度的合理设计

随着MRT相关研究成果不断涌现，世界上已有MRT婴儿案例出现。为回应MRT应用的社会需求，应对MRT应用潜在伦理和社会争议，我国亟需构建合理的规制制度，以规范MRT临床试验、有序推进技术发展。为此，我们首先需要结合我国生物医学法律规制框架，剖析目前对MRT可能的规制途径，随后结合国际上MRT的规制共性问题，以提出适用于我国MRT应用的规制图景。

4.1 MRT的中国规制现状剖析

和大多数国家一样，我国尚未建立针对MRT应用的明确规制制度。由于MRT技术涉及卵母细胞与胚胎，因此，各国在探讨MRT应用的合法性时往往涉及与基因编辑、胚胎操作以及辅助生殖相关的规范。因此，本文遵循这些分析实践，探究我国对MRT应用的可能规制途径。

首先，在行政监管方面，我国立法试图对MRT与基因编辑作出区分。具体而言，国家卫生健康委员会2019发布的《生物医学新技术临床应用管理条例（征求意见稿）》第七条规定，“生物医学新技术临床研究实行分级管理……高风险生物医学新技术包括但不限于以下情形：（一）涉及遗传物质改变或调控遗传物质表达的，如基因转移技术、基因编辑技术、基因调控技术、干细胞技术、体细胞技术、线粒体置换技术等。”从该条款表述和列举的方式来看，监管机构一方面认为MRT的临床应用属于高风险的技术，另一方面将MRT与基因编辑技术区别对待。

就可行性而言，虽然当前我国明确禁止以治疗不孕不育为目的应用MRT，但MRT应用仍有潜在合法空间。根据2003年卫生部《人类辅助生殖技术规范》第一条第（三）项，虽然在体外受精－胚胎移植及其衍生技术的适应症方面，若女方是严重的遗传性疾病携带者或患者，或者具有明显影响卵母细胞数量和质量的因素时，可以接受卵母细胞赠送。然而，作为实施技术人员的行为准则，该文件第三条第（七）和（九）项规定，禁止实施以治疗不育为目的的人卵胞浆移植及核移植技术；禁止以生殖为目的对人类胚子、受精卵和胚胎进行基因操作。同时，《人类辅助生殖技术和人类精子库伦理原则》第一条第（三）款第7项也规定，在尚未解决人卵胞浆移植和人卵核移植技术安全问题之前，医务人员不得实施以治疗不育为目的的人卵胞浆移植和人卵核移植技术。

结合《人类辅助生殖技术规范》第三条第（七）项与《人类辅助生殖技术和人类精子库伦理原则》第一条第（三）款第7项的规定可知，我国禁止以治疗不孕不育为目的的MRT。这一点可以理解，因为即便是在将MRT应用合法化的英国，以治疗不孕不育为目的MRT也是被禁止的[34]。由于MRT最初的临床应用目的并非为治疗不孕不育或者提高受孕率，而是旨在避免患有严重线粒体疾病的女性将线粒体疾病遗传给子代[35]。因此，诸如体外受精－胚胎移植等一般辅助生殖技术与MRT应用的区别在于，前者是为了帮助女性“生育”子代，后者则是帮助女性生育“健康的”子代。

更为重要的是，如何理解《人类辅助生殖技术规范》第三条第（九）项所规定的“基因操作”，将决定MRT在我国应用的可行空间。该条明确禁止以生殖为目的人生殖系基因改造。如前所述，英美等国对MRT应用的合法性论证核心是，MRT是否为人生殖系基因改造，而如何定义基因改造又取决于各自的政治伦理观。在我国的行政监管语境下，虽然MRT和基因编辑技术有所区分。但MRT是否属于基因改造或“基因操作”仍有待进一步明晰。故而，未来立法者、监管者在考虑对MRT应用的态度时，《人类辅助生殖技术规范》第三条第（九）项中的“基因操作”可能会成为一个解释的端口。

其次，在行政规制以外，MRT也可能受到《民法典》和《刑法》的规制。我国《民法典》第一千零九条规定“从事与人体基因、人体胚胎等有关的医学和科研活动，应当遵守法律、行政法规和国家有关规定，不得危害人体健康，不得违背伦理道德，不得损害公共利益。”本条被置于《民法典》人格权编的“生命权、身体权和健康权”之下，故而在使用MRT应用造成人体健康损害的情况下，相关主体有权依据本条主张损害赔偿。可能的诉讼主体包括患病母亲、线粒体捐献者，以及通过MRT出生的子代。

我国《刑法》第三百三十六条之一规定了非法从事人体基因编辑、克隆胚胎罪，据此，刑法处罚情节严重的、将基因编辑的人类胚胎植入人体的行

为。目前，人们对“基因编辑”的界定共识基本限定在定点改变局部DNA序列[36]，而非整体替换mtDNA或nDNA，这与我国行政监管体系下对基因编辑的理解相符。因此，从体系解释来看，很难将仅是对nDNA进行整体移植的MRT纳入本罪的规制范围。从立法目的来看，目前也不适合将本罪扩大解释以适用于MRT应用。本罪的立法背景是为回应2018年“基因编辑婴儿”事件。相比之下，墨西哥“三亲婴儿”事件并没有动摇英国对MRT应用合法化的决心，且学界对于MRT应用的合法化也存在支持和反对两派。因此在相关规范性文件上，我国虽然正尝试将MRT和基因编辑技术同视为高风险生物医学新技术，但就入刑而言，基于国际社会对二者不同的态度，我们也应作区别待之。

4.2 MRT应用中国规制的未来

除英国和美国[37]外，加拿大[38]、澳大利亚[39]、新加坡[40]等国家的监管机构也已经开始着手对MRT应用进行相关政策研判工作。这些研判共性问题主要聚焦于以下几点：一是界定MRT应用目的，是仅允许用于预防严重的线粒体遗传性疾病，还是也允许用于改善生育；二是对法律规范中的基因改造、基因修饰、基因编辑等术语进行界定，同时明确这些概念只针对nDNA，还是同时包含对mtDNA的替换；三是根据nDNA与mtDNA之间的实质区别，划定明确的监管界限；四是明确可以使用何种MRT，因为MST、PNT、PB1T、PB2T所涉具体操作对象和方式不同，发展成熟度不同，应用的安全风险差异较大，相应的伦理接受度也会有所不同；五是明确是否只允许移植MRT处理后的男性胚胎，以阻断捐献者mtDNA传代的可能；六是如何对患者的适应症进行限定，比如是否考量线粒体疾病的严重程度、是否考量治疗选择穷尽等因素；七是如何构建线粒体捐献的规制制度；八是在生物技术的科学竞争力、患者的需求以及技术可能的伦理、社会问题之间作出适当权衡。

充分借鉴国际社会对MRT应用规制中关注的上述共性问题，将有助于我国未来在构建MRT规制框架时厘清思路。值得注意的是，认真对待MRT应用的规制问题也将有助于我国建立更完善的基因编辑规制框架，这主要是因为要明晰MRT应用的规制逻辑就取决于如何判定基因编辑应用的规制逻辑[27]。由上可知，我国可布局以行政规制为主、民事赔偿为辅、刑事惩戒为底的MRT应用规制体系。现阶段的主要工作是聚焦MRT行政规制体系的建构。结合具体国情，即国家对前沿生物技术的政策态度、既有生物医学规制体系、公众的伦理观等，对MRT规制共性问题予以仔细考量，以作出是否允许进行MRT临床应用的初步判断。

就国家政策态度而言，国家发改委于2021年12月发布的《“十四五”生物经济发展规划》强调“推动医疗健康产业发展…… 推动基因检测、生物遗传等先进技术与疾病预防深度融合……为个体化治疗提供精准解决方案和决策支持。”可见，MRT的研发及应用具有一定的国家战略地位。就我国既有的生物医学行政监管体系而言，MRT与基因编辑技术已有一定区分，这为建立MRT应用的规制框架提供了逻辑起点上的便利。从伦理规制角度来看，需要将MRT应用的规制体系接轨既有的生物医学法律规范，如《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》等，同时也有必要对MRT应用的潜在伦理、社会风险进行防范和回应。

5 结语

中国在生物科技领域一直以负责任大国的形象立于世界。面对任何新兴前沿科技，中国皆应秉持审慎负责任发展的态度以待之。然而，当下生命科学和医学的发展日新月异，各国正在为抢占全球科学战略高地而展开广泛的竞争，在此背景下，审慎负责任并非意味着回避。相反而言，负责任大国更应发挥自身应有的国际担当，积极参与当下国际社会对MRT的规制探讨中。在科技监管领域，作壁上观并非良策，因为没有规制的国家可能成为医疗旅游的目的地。实践经验表明，事后的惩罚比前瞻研判和提前布局将花费更多的规制成本。MRT旅游已然抵达墨西哥、乌克兰、希腊以及西班牙等国家[16]，中国立法者、监管者和科学共同体在MRT旅游进入并在中国蔓延之前，理应提前准备好应对之策，方得泰然处之。

参 考 文 献

[1] REINHARDT K, DOWLING D K, MORROW E H. Mitochondrial replacement, evolution, and the clinic[J]. Science, 2013, 341(6152): 1345-1346.

[2] MANOLIS A S, MANOLIS A A, MANOLIS T A, et al. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease:

current status of translational research/clinical and therapeutic implications[J]. Med Res Rev, 2021, 41(1): 275-313.

[3] HASHIGUCHI K, ZHANG-AKIYAMA Q M. Establishment of human cell lines lacking mitochondrial DNA[J]. Methods Mol Biol, 2009, 554: 383-391.

[4] CRAVEN L, TANG M X, GORMAN G S, et al. Novel reproductive technologies to prevent mitochondrial disease[J]. Hum Reprod Update, 2017, 23(5): 501-519.

[5] AMATO P, TACHIBANA M, SPARMAN M, et al. Three-parent IVF: gene replacement for the prevention of inherited mitochondrial diseases[J]. Fertil Steril, 2014, 101(1): 31-35.

[6] RUSSELL O M, GORMAN G S, LIGHTOWLERS R N, et al. Mitochondrial diseases: hope for the future[J]. Cell, 2020, 181(1): 168-188.

[7] EL-HATTAB AW, ZARANTE A M, ALMANNAI M, et al. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials[J]. Mol Genet Metab, 2017, 122(3): 1-9.

[8] CHIANG J L, SHUKLA P, PAGIDAS K, et al. Mitochondria in ovarian aging and reproductive longevity [J]. Ageing Res Rev, 2020, 63: 101168.

[9] BARRITT J A, BARRITT J A, WILLADSEN S, et al. Mitochondrial inheritance and the incidence of heteroplasmy after ooplasmic transplantation[J]. Fertil Steril, 2000, 74(3): 573-578.

[10] ZHANG J, WANG C W, KREY L, et al. In vitro maturation of human preovulatory oocytes reconstructed by germinal vesicle transfer[J]. Fertil Steril, 1999, 71(4): 726-731.

[11] HEINDRYCKX B, RYBOUCHKIN A, VAN DER ELST J, et al. Serial pronuclear transfer increases the developmental potential of in vitro-matured oocytes in mouse cloning[J]. Biol Reprod, 2002, 67(6): 1790-1795.

[12] SENDRA L, GARCÍA-MARES A, HERRERO M J, et al. Mitochondrial DNA replacement techniques to prevent human mitochondrial diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 551.

[13] PALACIOS-GONZÁLEZ C, MEDINA-ARELLANO M J. Mitochondrial replacement techniques and Mexico's rule of law: on the legality of the first maternal spindle transfer case[J]. J Law Biosci, 2017, 4(1): 50-69.

[14] WANG Z Y, LI Y Z, YANG X F, et al. Mitochondrial replacement in macaque monkey offspring by first polar body transfer[J]. Cell Res, 2021, 31(2): 233-236.

[15] ZHANG S P, LU C F, GONG F, et al. Polar body transfer restores the developmental potential of oocytes to blastocyst stage in a case of repeated embryo fragmentation[J]. J Assist Reprod Genet, 2017, 34(5): 563-571.

[16] COHEN I G, ADASHI E Y, GERKE S, et al. The regulation of mitochondrial replacement techniques around the world[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2020, 21: 565-586.

[17] ZHANG J, ZHUANG G L, ZENG Y, et al. Pregnancy derived from human nuclear transfer[J]. Fertil Steril, 2003, 80: 56.

[18] TACHIBANA M, SPARMAN M, SRITANAUDOMCHAI H, et al. Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells[J]. Nature, 2009, 461 (7262): 367-372.

[19] ZHANG J, LIU H, LUO S Y, et al. Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 34(4): 361-368.

[20] WANG T, SHA H Y, JI D M, et al. Polar body genome transfer for preventing the transmission of inherited mitochondrial diseases[J]. Cell, 2014, 157(7): 1591-1604.

[21] GRETCHEN V, ERIK S. Parliament approves controversial three-parent mitochondrial gene therapy[N]. Science insider, 2015-02-03. (https: //www. science. org/ content/article/u-k-parliament-approves-controversial-three-parent-mitochondrial-gene-therapy)

[22] ÖZGE Ö. UK issues its first license for mitochondrial replacement to produce healthy babies[N]. Mitochondrial Disease News, 2017. (https: // mitochondrialdiseasenews. com/2017/03/20/uk-issues-first-license-for-mitochondrial-replacement-to-produce-healthy-babies/)

[23] Mitochondrial donation[P]. Department of Health and Aged Care, Aust, 2022. (https: //www. health. gov. au/ our-work/mitochondrial-donation)

[24] YAMADA M, EMMANUELE V, SANCHEZ-QUINTERO M J. Genetic drift can compromise mitochondrial replacement by nuclear transfer in human oocytes[J]. Cell Stem Cell, 2016, 18(6): 749-754.

[25] ALSTON C L, ROCHA M C, LAX N Z. The genetics and pathology of mitochondrial disease[J]. The Journal of Pathology, 2017, 241(2): 236-250.

[26] RISHISHWAR L, JORDAN I K. Implications of human evolution and admixture for mitochondrial replacement therapy[J]. BMC Genomics, 2017, 18: 140.

[27] CUSSINS J, LOWTHORP L. Germline modification and policymaking: the relationship between mitochondrial

replacement and gene editing[J]. New Bioethics A Multidisciplinary Journal of Biotechnology & the Body, 2018, 24(1): 74-94.

[28] LATORRE-PELLICER A, MORENO-LOSHUERTOS R, LECHUGA-VIECO A V. Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing [J]. Nature. 2016, 535(7613): 561-565.

[29] SCOTT R, WILKINSON S. Germline genetic modification and identity: the mitochondrial and nuclear genomes[J]. Oxford Journal of Legal Studies, 2017, 37 (4) : 886-915.

[30] UK Gov. Department of Health. Mitochondrial donation: government response to the consultation on draft regulations to permit the use of new treatment techniques to prevent the transmission of a serious mitochondrial disease from mother to child[N/OL]. Legislation. gov. uk. 2014-7-1. https://assets. publishing. service. gov. uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/332881/Consultation_response. pdf

[31] CONNOR S. Exclusive: scientists accuse government of dishonesty over GM babies in its regulation of new IVF technique[N/OL]. Independent. 2014-7-28. https://www. independent. co. uk/news/science/exclusive-scientists-accuse-government-of-dishonesty-over-gm-babies-in-its-regulation-of-new-ivf-technique-9631807. html

[32] HAMZELOU J. Exclusive: world's first baby born with new “3 parent” technique[N/OL]. New Scientist. 2016-9-27. https://www. newscientist. com/article/2107219-exclusive-worlds-first-baby-born-with-new-3-parent-technique/. opens in new tab.

[33] CÉSAR P G. Mexico and mitochondrial replacement techniques: what a mess[J]. British Medical Bulletin, 2018, (128): 97-107.

[34] UK Gov. Human fertilisation and embryology: the human fertilisation and embryology (mitochondrial donation) regulations[N/OL]. Legislation. gov. uk. 2015-03-04. https://www. legislation. gov. uk/ukdsi/2015/9780111125816/pdfs/ukdsi_9780111125816_en. pdf.

[35] 张迪, 刘欢. 线粒体置换技术的伦理学反思[J]. 中国医学伦理学, 2018, 31(7): 873-878.

[36] 马永强. 基因科技犯罪的法益侵害与归责进路[J]. 法制与社会发展, 2021, 160(4): 104-121

[37] LAIBORNE A, ENGLISH R, KAHN J. Committee on the ethical and social policy considerations of novel techniques for prevention of maternal transmission of mitochondrial DNA diseases; board on health sciences policy; institute of medicine; national academies of sciences, engineering, and medicine. Mitochondrial replacement techniques: ethical, social, and policy considerations[B]. National Academies, 2016. https://nap. nationalacademies. org/catalog/21871/mitochondrial-replacement-techniques-ethical-social-and-policy-considerations. considerations.

[38] KNOPPERS B M, OGBOGU U, RAVITSKY V, et al. Consensus statement: gene editing, genetic testing, and reproductive medicine in Canada[N/OL]. Stem Cell Netw, 2018. https://stemcellnetwork. ca/wp-content/uploads/2018/02/Consensus-Statement_. pdf.

[39] PARLIAMENT of Australia. Science of mitochondrial donation and related matters[N/OL]. 2018-06-27. https://www. aph. gov. au/Parliamentary_Business/Committees/Senate/Community_Affairs/MitochondrialDonation.

[40] Singapore's Bioethics Advisory Committee. ethical, legal and social issues arising from mitochondrial genome replacement therapy[N/OL]. 2018-04-19. https://www. bioethics-singapore. gov. sg/files/publications/consultation-papers/mitochondrial-genome-replacement-tech. pdf.