



中国遗传性视网膜疾病临床试验视觉功能评估及终点指标推荐专家共识

中华医学会眼科学分会眼底病学组 中国医师协会眼科医师分会眼底病专业委员会

通信作者: 孙晓东, Email: xdsun@sjtu.edu.cn; 许迅, Email: drxuxun@sjtu.edu.cn

【摘要】近年来以基因治疗为代表的新兴精准医学技术的高速发展,为遗传性视网膜疾病(IRD)等过去尚无有效治疗方法的罕见致盲性眼病带来了治疗的希望。虽然过去十年内IRD相关药物临床试验在全球范围内加速发展,但由于IRD存在基因及临床表型高度异质性,同时流行病学及疾病自然病程等研究有限,多数患者就诊时视觉功能损伤严重,传统视觉功能评价指标难以在上述研究中应用,导致此类临床试验缺乏公认的视觉功能评估及研究终点指标及评价方法,这对研究设计、有效性评价和临床实践应用等方面提出了重大挑战。目前针对IRD药物临床试验安全性及视觉功能等疗效终点指标及评价方法尚未形成系统的规范化指导意见。因此,为了规范和统一IRD临床试验有效性评价及终点指标选择,中华医学会眼科学分会眼底病学组以及中国医师协会眼科医师分会眼底病专业委员会组织国内相关专家,经过反复讨论,提出了我国IRD药物临床试验疗效终点及评价指标的共识性推荐意见,供临床医师在临床研究和实践中参考应用,旨在促进我国IRD临床试验及自然病程研究设计水平的提高和有效地评估疾病进展及干预疗效。相信随着医学科学和临床试验发展,相关内容将不断完善与更新。

【关键词】眼疾病, 遗传性; 视网膜疾病; 临床试验; 有效性评价; 终点指标; 多数赞同

国际实践指南注册编号: <http://www.guidelines-registry.cn/>, IPGRP-2022CN351

DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20220808-00443

Expert consensus and recommendations on the evaluation of visual function and outcome measurements in clinical trials for inherited retinal diseases in China

Fundus Disease Group of Chinese Medical Association Ophthalmology Branch, Fundus Disease Committee of Chinese Medical Doctor Association Ophthalmology Branch

Corresponding author: Sun Xiaodong, Email: xdsun@sjtu.edu.cn; Xu Xun, Email: drxuxun@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Rapid development of recently emerging precision medicine techniques represented by gene therapy has brought hope for the treatment of rare blinding eye diseases such as inherited retinal diseases (IRDs) for which there was no effective treatment previously. Although the globally growth of clinical trials for IRDs has increased rapidly over the past decade, due to the highly genetic and clinical phenotypic heterogeneity, as well as limited data on epidemiology and natural history of the disease, along with severe loss of vision function of majority patients for which the established measurements may not be appropriate, such studies lack standard outcome measurements and endpoints to assess clinical meaningful effectiveness, posing great challenges in terms of study design and evaluation of treatment efficacy, as well as clinical practice application. At present, there is no systematic nor standardized guidance on safety measures, clinical outcomes and endpoints of visual function for clinical trial design in IRDs. Therefore, in order to standardize the validated evaluation of IRDs clinical efficacy outcome measurements and endpoints, the Fundus Disease Group of Chinese Medical Association Ophthalmology Branch and Fundus Disease Committee of Chinese Medical Doctor Association Ophthalmology Branch organized domestic experts to put forward consensus and recommendations on standardizing outcome measurements and endpoints for clinical study design in IRDs, aiming to advance the study design of IRDs natural history research and clinical trials and to effectively evaluate disease progression and intervention efficacy. Along with the development of medical science and clinical trials, relevant content will be improved and updated accordingly.

【Key words】 Eye diseases, hereditary; Retinal diseases; Clinical trial; Efficacy outcome measurement; Endpoint; Consensus

International Practice Guidelines register: <http://www.guidelines-registry.cn/>, IPGRP-2022CN351

DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20220808-00443

遗传性视网膜疾病 (IRD) 是一组以视网膜光感受器和视网膜色素上皮 (RPE) 细胞退行性改变为特征的遗传性眼病, 患者多在儿童或青少年时期发病, 视力呈进行性下降并最终引起永久性视功能损伤^[1]。IRD绝大多数由单基因突变引起, 临床表型复杂, 基因突变形式多样, 目前已发现超过270个核基因和线粒体基因中的致病变异与IRD有关 (<https://sph.uth.edu/retnet/home.htm>), 主要包括视网膜色素变性 (RP)、Leber先天性黑矇 (LCA)、青少年黄斑营养不良 (STGD)、无脉络膜症 (CHM)、Leber遗传性视神经病变 (LHON)、全色盲 (ACHM)、X连锁视网膜劈裂症等50余种类型^[1]。值得注意的是, IRD具有高度临床和遗传学异质性, 表现为特定类型IRD临床特征及严重程度与遗传方式的显著差异, 也可表现为同一个致病基因的不同突变可对应多种具有显著临床特征差异性的IRD表型^[2], 且大部分患者视功能损伤严重, 表现为严重低视力甚至法定盲。

近十余年来, 包括基因增补、基因编辑、光遗传学、微电极阵列和细胞移植治疗等在内的创新疗法涌现^[2-3], 目前在clinicaltrials.gov网站注册的IRD相关基因、细胞治疗等干预性临床试验已超过90项。随着全球首个IRD基因治疗药物Luxturna相继获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 及欧洲药品管理局 (EMA) 批准, 2017年起美国FDA及中国国家药品监督管理局 (NMPA) 作为主要法规国家药品监管机构先后发布了相关文件以指导罕见病或IRD临床试验的设计与实施^[4-6], 但目前仍缺乏公认的终点结局和评价方法。此类创新疗法往往针对视功能严重损伤的低视力甚至法定盲患者, 传统临床试验采用公认视觉功能指标无法适用该类患者, 选择适用于低视力患者的视功能检测方法或替代指标, 成为此类临床试验设计、判断疾病进展、治疗安全性以及疗效评价关键难点和挑战^[7-8]。亟需根据疾病累及不同眼组织细胞导致视觉功能损伤的不同临床特点, 开展疾病自然病程研究, 确立疾病发展及转归临床特点, 建立公认适用于低视力患者的视觉功能评价终点、检测方法或替代指标。

我国IRD相关创新治疗临床试验处在快速发展阶段, 目前已有多项针对LHON、RPE65基因突变相关IRD、结晶样视网膜变性等疾病的药物注册研究 (药物临床试验登记与信息公示平台, CTR20211179等) 正在启动或进行中。为应对临床研究的挑战, 由中华医学

会眼科学分会眼底病学组以及中国医师协会眼科医师分会眼底病专业委员会牵头, 邀请我国从事眼底病和遗传病临床研究的部分专家基于现有IRD的流行病学及自然病程研究数据, 针对IRD基因治疗药物临床疗效结局指标提出共识性建议, 供眼科及相关学科临床医师在临床实践中参考, 以期推动我国IRD临床试验及自然病程研究, 有效评价创新治疗的疗效, 促进我国对IRD这一类罕见病的疾病机制和临床特征的理解和认识。相信随着医学科学和临床试验发展, 相关内容将不断完善与更新。

1 IRD临床试验终点结局概述

在IRD临床研究中, 理想的疗效终点需具有足够的灵敏度来区分正常和受累组织, 并能够体现受累组织对视觉功能的相应影响。当评估药物或治疗的疗效时, 疗效终点的测量方法应经过验证, 以确保具有足够的检测疗效的可靠性和灵敏度来评估疾病进展或变化情况^[7,9]。虽然大部分IRD患者在晚期时均表现为严重视力下降, 但其疾病类型多样, 自然病程及临床表现各有特征, 表现为随病程进展受累细胞及范围不同、发病时间存在明显差异、疾病进展模式及程度显著不同等^[9-10]。例如, 作为IRD中最常见的类型, RP患者在病程早期首先出现视杆细胞损伤并逐渐加重, 晚期累及视锥细胞; 而锥杆细胞营养不良 (CRD) 则以视锥细胞受损为最先发生的病理改变, 随病程进展逐渐累及视杆细胞^[11]。典型的RP患者眼底以向心性发展的中周边视网膜病变为主, 随病程发展逐渐累及黄斑区; 而STGD等黄斑营养不良患者眼底病变主要累及黄斑区域^[12]。同时, 与RP患者多表现为成年后中心视力受损不同, LCA为早期发病的IRD类型, 可导致婴儿在出生后几个月内出现严重的视功能损伤, 视力多为20/200~无光感^[11,13]。传统的临床评估指标如视力、视野、对比敏感度 (CS) 等心理物理学检测方法因测量阈值和范围以及地板效应等因素对于IRD患者的视功能评估具有一定的局限性, 且受到患者心理应答的影响。FDA目前仍倾向于采用包括早期治疗糖尿病视网膜病变研究 (ETDRS) -最佳矫正视力 (BCVA) 提升15个字母等具有临床意义的功能性变化指标作为主要疗效终点, 但同时也接受基于影像学的光感受器细胞丢失速率等形态学指标用来评估视功能及疾病进展情况^[4-5]。而对于IRD等罕见眼科疾病, FDA特别提出传统的临床终点

或不适用，并鼓励临床开发和建立新的能够反映此类患者临床获益的终点指标或替代终点^[4]。因此，需要通过自然病程研究长期观察，综合考虑患者临床表型、病程进展等多种因素，选择合适的临床评价指标和检测方法，并进一步探索建立形态影像学及视觉功能之间关联性，从而能够引入形态学等客观性替代评价指标以多角度评估药物或治疗的疗效。

根据IRD的病理生理学、临床表现等特点，目前IRD相关研究及治疗药物的疗效评价指标通常包括功能学指标、形态学指标以及视力相关的生活质量评估（表1）。其中，功能学指标和形态学指标为研究者评估的指标，视力相关的生活质量的评估属于患者报告结局（PRO）^[5]。通常，当评估药物或治疗手段对于特定IRD患者的疗效时，多采用具有临床意义的功能性变化指标作为主要疗效终点，但特殊情况下，也可采用与视觉功能获益相关的形态学指标；而从功能学、形态学及PRO等“多模式”或合并来自多个数据源的评估有助于更为准确地反映IRD患者病情进展情况以及治疗安全性和疗效结果^[5]。

2 常见IRD临床试验功能学终点指标及其应用

视觉功能学评估是IRD患者临床评估的基本组成部分^[14]。目前为FDA、EMA等药品监管机构所接受并用于IRD临床试验的有临床意义的终点指标包括：

- (1) BCVA^[5]；
- (2) 视野及视网膜光敏感度^[5, 14]；
- (3) 全视野光敏阈值测试（FST）^[15-16]；
- (4) 多亮度移动性测试（MLMT）^[15, 17]的平均变化值或平均变化

率。同时，也可以考虑视网膜电图（ERG）检查中振幅和峰时等指标作为替代终点用于IRD相关临床研究中的视网膜功能评估^[8, 14]。

2.1 BCVA

视力代表眼睛的空间分辨能力。ETDRS-BCVA由于具有较高的可重复性，成为目前临床试验首选评估患者视力的“金标准”检测方法^[18-19]；同时BCVA作为一项对于干预药物或治疗敏感的安全性指标的作用也不容忽视^[5, 17]。在传统以提高患者视力为有效性指标的干预性临床试验中，ETDRS-BCVA提升大于15个字母的患者比例或两组间字母数差异是FDA用来评估干预药物或治疗疗效的主要考量指标^[5, 19]。但是在不同类型的IRD患者中，由于受累细胞及疾病进展的不同，导致视力损伤等临床表现呈现显著差异。以视锥细胞功能障碍为主的IRD患者以及LCA患者病程早期即可出现显著的视力下降，而大部分RP患者直到病程晚期才出现明显的中心视力损伤^[12, 14]。虽然ETDRS-BCVA是目前FDA、EMA和NMPA公认的评估视功能障碍患者疗效的主要终点指标之一，但其对低于数指的极低视力只能采用半定量的赋值方法且存在多种拟合计算方式，同时低视力患者更易受到心理应答的影响而导致变异性度明显升高。因此，对于视功能严重损伤的IRD患者，BCVA或许不能充分反映该人群的临床获益以及视功能改善水平，同时不同标准下的半定量赋值方法对统计学分析提出了重大挑战。尽管如此，该指标依然是目前应用于所有IRD基因、细胞等干预性临床试验中的关键性疗效指标，也是已完成的ND4基因突变相关

表1 遗传性视网膜疾病临床试验代表性视觉功能及形态学终点结局及评价指标

终点结局	代表性评价指标或检测方法
功能学终点及评价指标	
视力	最佳矫正视力、低亮度视力
视野及视网膜光敏感度	静态/动态视野检查、微视野
对比敏感度	Pelli-Robson对比敏感度图表、快速对比敏感度函数
色觉	Farnsworth-Munsell 100 Hue或D15测试
视网膜功能	视网膜电图、全视野光敏感度阈值
功能性视觉	移动性测试、阅读测试、驾驶能力测试
形态学终点及评价指标	
自身荧光对应病灶面积	眼底自身荧光
椭圆体带宽度或面积	光相干断层扫描
视锥细胞密度或间距	自适应光学扫描激光成像
视觉功能相关的生活质量评估（患者报告结局） 终点及评价指标	
量表或问卷调查	美国国家眼科研究所视觉功能问卷、低视力患者与视功能相关的生活质量量表

LHON (NCT02652767) 和 *REPI* 基因突变相关 CHM (NCT02407678和NCT03496012) 的主要疗效终点。其他常用于评估视力的方法包括E字母视力表、Landolt C 视标 (适用于文盲或非拉丁语患者和儿童), 适用于近视力检测的Jaeger近视力表, 以及专门为儿童量身定制的视力检测方法, 如Kay图片、Lea Symbols和Allen图形视力表等^[20], 但这些检查尚缺乏标准的评估及定量分析方法。

临床可通过在患者最佳矫正状态下于ETDRS图上放置2.0 log单位中性密度的滤光片来测量患者在低亮度下的BCVA^[21], 这被称为低亮度视力 (LLVA)。研究表明, 以视杆细胞损伤为病理特征的IRD患者可在病程早期表现出LLVA的下降^[22], 说明其可被用于早期评估以视杆细胞损伤为病理特征的IRD患者的视功能水平。因此, LLVA是目前正在进行的多个IRD基因治疗临床试验中的次要疗效指标, 包括*USH2A*基因突变相关RP (NCT03780257)、*RHO*基因突变相关RP (NCT04123626) 和*RPGR*基因突变相关X连锁RP (NCT03252847)。但是LLVA同样受限于其检测范围与下限阈值的设定, 不适用于晚期视力损伤严重的患者。

2.2 视野及视网膜光敏感度

视野检查, 包括动态视野和静态视野检查, 可通过测量特定视野范围内的光敏感度反映不同类型IRD患者外周或中央的视功能损伤程度。动态视野检查具有较高的空间分辨率, 半自动化检测模式一定程度上提高了动态视野检查的重测信度, 使得该项检查对于视敏度大幅度变化较为敏感, 适于确定周边视野的检查范围。因此, 近年来半自动化动态视野检查已被用于监测RP和Usher综合征患者的病情进展及评估药物疗效^[15, 23-24]。但半自动化动态视野检查对于视敏度小幅度改变与弥漫性丢失的识别仍存在一定局限^[25-26], 不易发现小的旁中心暗点, 检测结果依赖于检查者的技巧与经验, 受患者配合度的影响较大, 且目前缺乏标准或统一的检测方法, 使得在不同临床试验中心的结果难以比较, 导致其运用受限。

相较于动态视野检查, 静态视野对检查人员的依赖性较低, 并可根据量化的假阳性和假阴性频率等参数评估检查的可靠性和有效性, 但低空间频率限制了其对于周边视野的检查精确性^[5, 26]。随着视野建模和分析方法对于视岛量化评估的应用, 使其可针对特定类型IRD建立覆盖受累区域检测点的标准化检查及分析方法^[5, 9], 但其可靠性仍会受到患者因素 (如固视困难、视阈值波动、学习效应或疲劳效应等) 的影响。尽管

如此, 静态视野检查已逐步替代动态视野, 并广泛应用于包括*RPE65*、*ABCA4*、*RPGR*和*USH2A*等基因突变的成人及儿童患者的视敏度评估^[14], 是目前已完成或正在进行的多个IRD基因治疗临床试验的主要或次要疗效指标, 包括*RPGR*基因突变相关X连锁RP (NCT04671433)、*USH2A*基因突变相关RP (NCT03780257) 和*RPE65*基因突变 (NCT02781480)。值得注意的是, 虽然标准化自动静态视野检查是目前应用最为广泛的视野检查方法, 但是其所使用的Ⅲ号Goldmann视标在视力明显受损或视力低下的患者中稳定性较差且存在显著的地板效应。对于视野严重缺损的患者, 当使用Ⅲ号视标无法得到可靠的检查结果时, 建议使用Goldmann V号视标, 该视标大小是Ⅲ号视标的16倍, 以相同的亮度呈现在相同的白色背景上, 可引出Ⅲ号视标无法引出的反应, 同时降低重复检查的变异性。

微视野检查 (也称眼底引导的视野检查) 可在眼底实时成像下运用追踪和补偿眼球运动的功能, 检测中心45°视野范围内某一特定位置的视网膜光敏感度, 以评估低视力、固视不佳的IRD患者黄斑区功能^[9, 14]。微视野检查是目前已完成的CHM、X连锁RP等基因治疗临床试验如*REPI*基因突变相关CHM (NCT01461213) 和*RPGR*基因突变相关X连锁RP (NCT03116113) 的重要疗效指标, 同时也是病变主要累及黄斑区的STGD药物及干细胞移植等干预性临床试验疗效评估的重要指标 (NCT03735810、NCT03033108、NCT02402660、NCT03364153、NCT01469832)。微视野检查目前已在STGD、ACHM和*USH2A*等IRD患者中开展长期随访及自然病程研究^[27-29], 未来也许可用于以黄斑区受累为主的IRD患者的视功能评估, 但需要对于微视野检查应用于评估IRD进展和治疗干预反应的视敏度参数类型形成统一的标准评估方法。

2.3 CS

CS下降是IRD患者的常见症状之一, 部分患者在CS明显下降的同时可伴有显著中心视力损害, 也可表现为视力相对稳定甚至接近正常^[30]; 而*USH2A*基因突变相关RP、*ABCA4*基因突变相关视网膜病变和*BEST1*基因突变相关黄斑病变患者常表现为显著的高空间频率CS下降^[14, 30]。因此, CS是一项操作相对简单且具有重要临床意义的视功能评估指标, 代表了不同对比度下能够识别的极限空间频率, 用以评价视觉系统对不同大小物体的分辨能力。CS目前已作为次要疗效指标用于评估多个STGD药物治疗临床试验^[12], 以及不同致病基因突变相关的RP基因治疗试验的疗效, 包括*PDE6A* (NCT04611503)、*RLBP1* (NCT03374657)、

RPGR (NCT04671433)。临床上常采用Pelli-Robson CS图表、透射式光栅装置法、快速CS检查等,但是这些检查由于地板效应等因素不适用于严重视功能障碍患者,同时也缺乏长期随访观察数据。

2.4 色觉

色觉障碍通常在以视锥细胞功能障碍为主的IRD患者病程早期即可出现^[12]。色觉检查主要反映视锥细胞功能,是目前正在进行的CRD、ACHM等以视锥细胞功能障碍为主的IRD患者基因治疗临床试验中的重要疗效指标,包括CNGB3基因突变(NCT03001310、NCT02599922)和CNGB3基因突变(NCT03758404、NCT02935517)。临床较常用的Hardy-Rand-Rittler假单色图片、Farnsworth-Munsell 100 Hue或D15测试,都可用于评估患者对于颜色的辨别能力,同时辅助识别患者视锥细胞损伤类型以及鉴别诊断^[5,14]。但是,对于视力严重损伤的患者,这些检查或不适用,同时也缺乏用于色觉障碍的具有足够灵敏度和可靠性的评估指标。

2.5 FST

FST检测是一种量化的心理物理学测试方法,通过检测全视野范围内能够识别的最低光强,反映视网膜光敏感度最高区域的视功能水平^[16,31]。与最初试验版本FST采用序贯光强刺激及单一应答模式的检测方法相比,目前新一代商业化版本FST检查通过给予患者随机光强刺激并设置双按钮强迫性应答,从而依据预设算法得到可量化的阈值FST,用于评估患者干预前后的视功能变化,同时显著降低患者因素及开放标签试验下检查者造成的偏倚^[31]。FST的检测间变异度约为0.3 log cd/m²,具有较高的可重复性^[16,31]。同时,FST可通过不同波长的光强刺激协助推断受累光感受器细胞类型并量化评估不同类型细胞受损程度^[15]。FST不受眼球震颤影响,光强范围跨越约9个log单位且动态可调,可以应用于低视力或极低视力患者的视功能评估。由于其检测结果体现的是全视野范围内能够识别的光强度阈值,对应为视网膜光敏感度最高的区域,因此FST适用于评估干预后视功能的改善。目前已成为国际上眼科基因治疗临床试验中推荐的视功能评估方法之一^[16,31],包括CEP290-LCA (NCT03140969、NCT03872479、NCT04855045) 基因编辑及小核苷酸药物临床试验^[32]、GUCY2D-LCA (NCT0392000) 基因治疗临床试验^[33]以及批准针对RPE65基因突变相关IRD的基因治疗药物的关键确证性临床试验^[15],近年也被日本医药品医疗器械综合机构等药品监管机构接受作为Ⅲ期临床试验中的主要终点评价指标(NCT04516369)。但是值得关注的是,在进行FST检查前,患者需要进行充分的暗适

应,建议至少45 min;如再次行蓝光刺激下的视杆细胞功能检测,建议延长暗适应时间至2 h。由于FST体现的是全视野范围内视网膜光敏感度最高的区域,因此该项指标不足之处为其对于视功能下降可能不够敏感,不适用于评估药物或治疗引起的安全性风险。

2.6 视觉电生理

视觉电生理检查主要包括ERG、眼动图及视觉诱发电位(VEP)检测,是公认的视觉功能客观评价方法,在IRD诊断与鉴别诊断中发挥重要作用,同时视觉电生理评估也有助于判断患者视力预后。其中,全视野ERG(ffERG)是视网膜对光刺激等产生的综合平均电反应,但不能充分反映黄斑区残存的部分功能;而多焦ERG(mfERG)则常用于评估局部黄斑区的视觉功能。国际视觉临床电生理学学会对完整的临床ffERG评估规定了基于明适应和暗适应下不同刺激闪光强度引发的6种ERG反应,分别反映视杆细胞系统、视锥细胞系统、双极细胞等功能或混合反应^[34]。临床实际应用中,ffERG的重测变异度较高(20%~30%),使其在临床研究或评估疗效的临床试验中对相应检测指标随时间变化的情况不敏感。而IRD患者的闪光ERG可表现为不同程度的视锥、视杆细胞反应下降,LCA及RP等疾病晚期多表现为熄灭型,造成ERG检测指标对于患者视功能变化所提供的信息受限于IRD临床表型及患者病程进展程度。mfERG可用于评估STGD等主要累及黄斑区的IRD患者视功能变化,但该检查不适用于晚期视功能严重损伤、无固视能力或眼球震颤严重的患者。VEP是检测可疑视神经疾病或视网膜后视觉通路功能障碍的重要客观方法,显示了从视网膜到视皮层的整个视觉通路的功能,闪光VEP可用于评估晚期视功能严重损伤(视力低于0.1 Snellen小数视力表)的IRD患者残存光传导通路功能和完整性。虽然ERG和VEP是评价视功能的客观指标,但目前缺乏ERG和VEP参数改变幅度与疾病进展或视网膜损伤程度相关的量化评价指标,使得其常用于临床辅助诊断及鉴别诊断和视功能评价,但不适用于干预性临床试验的安全性及有效性评价。

2.7 MLMT

RP及LCA等IRD患者由于视野进行性丢失及感光能力的下降造成日常生活环境下移动和定向能力障碍,表现为功能性视觉损伤。功能性视觉的评估包括定向、避开障碍物、驾驶、阅读等,传统的ETDRS-BCVA不能用于充分反映低视力或者极低视力患者日常生活或工作条件下的功能性视觉水平,为进一步评估低亮度下以视杆细胞损伤为主的功能性视觉障碍,研

究人员建立了MLMT这一检测方法。以MLMT为代表的视觉引导下的移动性测试是客观评估治疗对患者日常生活活动影响的新功能终点,低亮度下的移动及定向能力变化是评估以视杆细胞损伤为主的IRD患者功能性视觉的敏感指标,通过在固定环境下的定向能力和移动性测试可以用来评估功能性视觉,该检测方法曾作为评估人工视网膜植入物的终点指标,并通过严格验证^[35]。目前已有多种移动性测试采用不同光强刺激范围、移动路线设计及评分标准用于量化评估IRD患者的功能性视觉改变^[15, 17, 36, 37]。作为首个获批上市的眼科基因治疗药物Luxturna确证性临床试验的主要疗效终点^[15],视觉引导下的移动性测试也是目前已完成或正在进行的RP、LCA、X连锁RP等以视杆细胞功能损伤为主的IRD患者基因治疗临床试验中的主要或关键疗效指标,包括PDE6B基因突变(NCT03328130)、RLBP1基因突变(NCT03374657)、RPE65基因突变(NCT02781480)和RPGR基因突变(NCT03252847)等。但此类检查尚缺乏标准化的检测及评分方法,同时天花板效应、地板效应以及包括视阈值波动、学习效应在内的患者因素在一定程度上增加了对于该检测指标的量化分析难度。

3 常见IRD临床试验形态学终点指标及其应用

对于IRD临床表型及疾病病理特征的认知与更新离不开眼科影像学的创新与发展。以眼科影像学为基础的形态学改变作为客观、可重复性高的评估指标近年来已被广泛应用到临床评估和指导用药。随着病灶面积平方根这一形态学指标成功应用于地图样萎缩这一老年性黄斑变性晚期改变的Ⅲ期临床试验,并作为主要疗效终点(NCT03525613、NCT04435366)。形态学指标对于评价和验证缓慢进展的致盲性眼病药物疗效的价值逐渐体现。目前已有高质量的自然病程研究证实,包括OCT中椭圆体带宽度或面积^[38-40]、眼底自身荧光(FAF)中自身荧光减少面积^[41-42]以及自适应光学扫描激光成像(AOSLO)中视锥细胞密度及间距^[43-44]等形态学指标,具有足够的可靠性和灵敏度,可能成为评估特定类型IRD病情进展或变化情况的替代终点指标,后续验证还需探索独立于基线测量值等影响因素且与视功能获益相关的评价指标。值得注意的是,由于目前大部分眼底影像学检查包括OCT、FAF、AOSLO等均依赖光学成像技术,IRD形态学终点指标的应用首先要排除患者屈光间质的影响,部分患者合并白内障、玻璃体变性等屈光间质混浊会造成OCT、FAF和AOSLO分辨率下降、图像抖动甚至无法成像,引起结果分析困难。

4 PRO在IRD临床试验中的应用

PRO是临床结局的形式之一,是指任何来自患者直接报告且不被他人修改或解读的对自身疾病和相应治疗感受的评估结局^[45]。量表是PRO测量使用较多的工具,其中美国国家眼科研究所视觉功能问卷(NEI VFQ-25)^[46]是评估视功能障碍患者视力相关生活质量最常用的工具之一。NEI VFQ-25的核心测定指标包括25个项目,含11个视觉相关子量表和1个健康总体状况项目。子量表评分包括一般视觉、眼部疼痛、近距离活动、远距离活动、社会功能、精神健康、角色困难、依赖、驾驶、色视觉和外周视觉。该问卷已应用于RPE65基因突变相关IRD、CHM等基因治疗的临床试验,并作为终点指标之一^[15, 47]。2009年,香港学者对其进行了翻译及验证并建立了中文版NEI VFQ-25问卷^[48]。但是在国人的IRD研究实践中发现该类量表可能并不完全适用于我国低视力人群。2000年英国学者建立专项用于评价低视力患者与视功能相关的生活质量量表^[49],该量表共有25个仅与视力下降(包括盲和低视力)相关的条目,包含4个维度:(1)远视力、移动和光感;(2)调节能力;(3)读和精细动作;(4)日常生活能力。而后中国学者对其进行了翻译、回译和文化调试,建立了中文版低视力者生活质量量表,并证实其具有较好的信度和效度,可用于评估中国人群低视力患者(≤ 0.3 Snellen对数视力表)与视功能相关生活质量^[50]。

视力损害影响问卷同样被设计用于低视力患者,该问卷包含成人和儿童版^[51],目前被RPGR基因突变相关RP和ACHM基因治疗临床试验(NCT04671433、NCT03001310、NCT03758404)作为疗效评估指标之一。

调查问卷及量表等PRO工具能够反映患者与视力相关的日常生活及心理社会能力水平,选择符合国人生活习惯和文化特点的中文版PRO工具,可以为临床研究人员全面评估患者视功能水平及治疗效果提供有价值的信息。虽然目前已有多种适用于低视力患者的问卷或量表用于IRD临床试验来作为传统终点指标的一种补充,但仍缺乏针对特定IRD临床表型/基因型建立的经过验证的PRO工具。

5 IRD临床试验疗效终点及评价指标选择的建议和注意事项

(1)对IRD临床特征和自然病程的全面了解是开展基因治疗的前提,基于流行病学及长期观察的自然病程研究数据确立具有明确定义及临床意义、可重复

且经过验证的终点指标,不仅是评估基因治疗有效性及安全性的关键,对于患者人群识别、治疗窗口期选择、疗效阈值确定也具有重要的指导意义。(2) ETRS-BCVA为代表的中心视力检测可以作为以视力急性、亚急性损伤为特点的部分IRD患者的主要疗效指标,如LHON和CHM。(3)对于已经有严重视力或视野损伤的低视力患者,需要考虑结合其病理生理特点及疾病进展情况,选择灵敏度、特异性较好的检查评价其视网膜功能损伤程度,如FST等;低亮度刺激下的移动性测试可用于以视杆细胞损伤为主的低视力患者功能性视觉的评估。(4)对于慢性致盲性IRD,可以考虑采用形态学上更为敏感的替代指标,如FAF中自身荧光面积或者OCT中椭圆体带宽度或面积的变化值,但同时需关注视功能的稳定或进展情况。(5)近年来多国药品监管机构提出以“患者为中心”系列临床试验指导原则^[52-54],鼓励通过充分纳入患者信息及需求,采用远程访视或知情等方式改善以IRD为代表的罕见病患者参与临床试验的体验并探索新的临床试验模式。

6 结语

基因治疗的重大突破为IRD治疗带来了希望,基于功能学、形态学及PRO等多方面的综合评估策略有助于更为准确地反映IRD患者病情进展、安全性及疗效评价结果。全面了解IRD的临床特征和自然病程特点,进行临床试验设计,开发能够充分反映患者临床获益的终点结局指标并建立标准化评估方法,是未来开展IRD临床研究及创新疗法临床试验的重要前提。本共识汇总了IRD临床试验结局及终点指标的专家共识意见,并总结国内外监管机构相关指导文件以及已开展的IRD基因治疗临床试验中的终点结局及评估指标,以期促进我国IRD临床试验及自然病程研究的设计水平,并进一步帮助临床医师和有关部门选择有效的评估疾病进展及药物干预疗效指标。

声明:本文为专家意见,为临床医疗服务提供指导,不是在各种情况下都必须遵循的医疗标准,也不是为个别特殊个人提供的保健措施;本文内容与相关产品的生产和销售厂商无经济利益关系利益冲突

形成共识意见的专家组成员:

执笔专家

许迅 上海交通大学附属第一人民医院 国家眼部疾病临床医学研究中心

孙晓东 上海交通大学附属第一人民医院 国家眼部疾病临床医学研究中心

李彤 上海交通大学附属第一人民医院 国家眼部疾病临床医学研究中心

参与起草并达成共识的专家组成员 (按姓氏拼音排序)

常青 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院

陈蕾 中国医科大学附属第一医院

陈松 天津眼科医院

陈伟奇 汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心

陈晓隆 中国医科大学盛京医院

陈有信 北京协和医院

崔彦 山东大学齐鲁医院

戴虹 北京医院

方肖云 浙江大学附属第二医院

贺涛 武汉大学人民医院

姜春晖 复旦大学眼耳鼻喉科医院

蒋沁 南京医科大学眼科医院

柯根杰 安徽省立医院

黎晓新 厦门大学附属厦门眼科中心, 北京大学人民医院

李秋明 郑州大学第一附属医院

李魁雁 徐州市第一人民医院

李筱荣 天津医科大学眼科医院

李燕 昆明医科大学第一附属医院

李杨 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心

梁建宏 北京大学人民医院

梁小玲 广州中山大学中山眼科中心

刘静 中国中医科学院望京医院

刘堃 上海交通大学附属第一人民医院

刘庆淮 南京医科大学第一附属医院

刘铁城 解放军301总医院

刘武 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心

刘晓玲 温州医学院附属眼视光医院

刘勇 陆军军医大学第一附属医院

刘早霞 吉林大学第二医院眼科中心

柳林 上海交通大学医学院附属仁济医院

陆方 四川大学华西医院

吕林 广州中山大学中山眼科中心

马翔 大连医科大学附属第一医院

曲进锋 北京大学人民医院

余海澄 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心

沈丽君 浙江省人民医院眼科中心

沈玺 上海交通大学医学院附属瑞金医院

宋艳萍 中部战区总医院

宋宗明 河南省立眼科医院

苏冠方 吉林大学第二医院眼科中心

睢瑞芳 北京协和医院
 孙大卫 哈尔滨医科大学附属第二医院
 孙旭芳 华中科技大学同济医学院附属同济医院
 唐罗生 中南大学湘雅二院
 万光明 郑州大学第一附属医院
 王 方 同济大学附属第十人民医院
 王 鲜 贵州医科大学附属医院
 王兴荣 山东中医药大学附属眼科医院
 王艳玲 首都医科大学附属北京友谊医院
 王雨生 空军军医大学西京医院眼科/全军眼科研究所
 魏文斌 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心
 魏 勇 温州医科大学附属眼视光医院
 文 峰 广州中山大学中山眼科中心
 肖 云 解放军474医院
 徐格致 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
 徐国兴 福建医科大学第一临床医学院
 徐海峰 山东第一医科大学附属青岛眼科医院
 杨培增 重庆医科大学附属第一医院
 俞素勤 上海交通大学附属第一人民医院
 喻晓兵 北京医院
 于旭辉 哈尔滨医科大学附属第一医院
 袁容娣 陆军军医大学第二附属医院
 张 风 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心
 张国明 深圳市眼科医院
 张红兵 西北大学第一附属医院(西安市第一医院)
 张美霞 四川大学华西医院眼科
 张 明 四川大学华西医院
 张少冲 深圳市眼科医院
 张喜梅 山西省眼科医院
 张新媛 北京市眼科研究所
 张学东 重庆医科大学附属第一医院
 赵博军 山东省立医院眼科
 赵明威 北京大学人民医院眼科
 赵培泉 上海交通大学医学院附属新华医院
 周 琼 南昌大学第一附属医院
 朱 丹 内蒙古医科大学附属医院

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

7 参考文献

[1] Schneider N, Sundaresan Y, Gopalakrishnan P, et al. Inherited retinal diseases: linking genes, disease-causing variants, and relevant therapeutic modalities[J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 101029 [2021-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34839010/>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.101029.

[2] Garafalo AV, Cideciyan AV, Héon E, et al. Progress in treating inherited retinal diseases: Early subretinal gene therapy clinical trials

and candidates for future initiatives[J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 77: 100827[2019-12-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31899291/>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.100827.

[3] Wang D, Tai PWL, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(5): 358-378. DOI: 10.1038/s41573-019-0012-9.

[4] Food and Drug Administration. Human Gene Therapy for Retinal Disorders[EB/OL](2020-01-01)[2022-08-08]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-retinal-disorders>.

[5] Csaky K, Ferris F 3rd, Chew EY, et al. Report from the NEI/FDA endpoints workshop on age-related macular degeneration and inherited retinal diseases[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(9): 3456-3463. DOI: 10.1167/iov.17-22339.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于印发《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》的通告(第71号)[EB/OL]. (2022-01-06)[2022-08-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c4e1ef312a0a0c039a7a4ca55b91d4e8>. Center for Drug Evaluation of the State Drug Administration. Circular on Issuing the "Technical Guidelines for Clinical Research and Development of Drugs for Rare Diseases" (No. 71)[EB/OL]. (2022-01-06)[2022-08-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c4e1ef312a0a0c039a7a4ca55b91d4e8>.

[7] 汪枫桦, 陈洁琼, 孙晓东. 重视自然病程研究, 科学开展遗传性视网膜疾病的基因治疗[J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(8): 665-669. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201007-00677.

Wang FH, Chen JQ, Sun XD. Paying attention to the natural course of disease for a development of gene therapy of inherited retinal diseases[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(8): 665-669. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201007-00677.

[8] Thompson DA, Iannaccone A, Ali RR, et al. Advancing clinical trials for inherited retinal diseases: recommendations from the second monaciano symposium[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(7): 2. DOI: 10.1167/tvst.9.7.2.

[9] Chung DC, Birch DG, MacLaren RE. Endpoints for measuring efficacy in clinical trials for inherited retinal disease[J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2021, 61(4): 63-78. DOI: 10.1097/HIO.0000000000000388.

[10] 李杨. 遗传性眼病致病基因突变分析中应重视临床表型的评估[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(8): 673-676. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.08.001.

Li Y. Clinical phenotype assessment is very important in mutation analysis for patients with hereditary eye disease[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(8): 673-676. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.08.001.

[11] Botto C, Rucli M, Tekinsoy MD, et al. Early and late stage gene therapy interventions for inherited retinal degenerations[J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 86: 100975[2021-05-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34058340/>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100975.

[12] Georgiou M, Fujinami K, Michaelides M. Inherited retinal diseases: therapeutics, clinical trials and end points-a review[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 49(3): 270-288. DOI: 10.1111/ceo.13917.

[13] Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(9): 1147-1154. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309975.

[14] Daich Varela M, Georgiou M, Hashem SA, et al. Functional evaluation in inherited retinal disease[J/OL]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 11: bjophthalmol-2021-319994[2021-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34824084/>. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319994.

[15] Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10097): 849-860.

DOI: [10.1016/s0140-6736\(17\)31868-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31868-8).

- [16] Roman AJ, Cideciyan AV, Wu V, et al. Full-field stimulus testing: Role in the clinic and as an outcome measure in clinical trials of severe childhood retinal disease[J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 87: 101000[2021-08-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464742/>. DOI: [10.1016/j.preteyres.2021.101000](https://doi.org/10.1016/j.preteyres.2021.101000).
- [17] Chung DC, McCague S, Yu ZF, et al. Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 46(3): 247-259. DOI: [10.1111/ceo.13022](https://doi.org/10.1111/ceo.13022).
- [18] Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis)[J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2009, 107: 311-324.
- [19] Csaky KG, Richman EA, Ferris FL 3rd. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(2): 479-489. DOI: [10.1167/iov.07-1132](https://doi.org/10.1167/iov.07-1132).
- [20] Chaplin PK, Bradford GE. A historical review of distance vision screening eye charts: what to toss, what to keep, and what to replace[J]. *NASN Sch Nurse*, 2011, 26(4): 221-228. DOI: [10.1177/1942602x11411094](https://doi.org/10.1177/1942602x11411094).
- [21] Sunness JS, Rubin GS, Broman A, et al. Low luminance visual dysfunction as a predictor of subsequent visual acuity loss from geographic atrophy in age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(9): 1480-1488. DOI: [10.1016/j.ophtha.2008.03.009](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.03.009).
- [22] Alexander KR, Derlacki DJ, Fishman GA, et al. Acuity-luminance and foveal increment threshold functions in retinitis pigmentosa[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991, 32(5): 1446-1454.
- [23] Fishman GA, Bozbeyoglu S, Massof RW, et al. Natural course of visual field loss in patients with type 2 Usher syndrome[J]. *Retina*, 2007, 27(5): 601-608. DOI: [10.1097/01.iae.0000246675.88911.2c](https://doi.org/10.1097/01.iae.0000246675.88911.2c).
- [24] Patel TP, Vongsachang H, Schilling A, et al. Spatial characteristics of peripheral visual islands in retinitis pigmentosa[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(2): 26. DOI: [10.1167/iov.63.2.26](https://doi.org/10.1167/iov.63.2.26).
- [25] Bittner AK, Iftikhar MH, Dagnelie G. Test-retest, within-visit variability of Goldmann visual fields in retinitis pigmentosa[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(11): 8042-8046. DOI: [10.1167/iov.11-8321](https://doi.org/10.1167/iov.11-8321).
- [26] Racette L, Fischer M, Bebie H, et al. Visual field digest: a guide to perimetry and the octopus perimeter[M]. Köniz: Switz Haag-Streit AG, 2016: 289.
- [27] Schönbach EM, Janeschitz-Kriegl L, Strauss RW, et al. The progression of Stargardt disease using volumetric hill of vision analyses over 24 months: ProgStar Report No. 15[J]. *Am J Ophthalmol*, 2021, 230: 123-133. DOI: [10.1016/j.ajo.2021.04.015](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.04.015).
- [28] Georgiou M, Singh N, Kane T, et al. Long-term investigation of retinal function in patients with achromatopsia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(11): 38. DOI: [10.1167/iov.61.11.38](https://doi.org/10.1167/iov.61.11.38).
- [29] Duncan JL, Liang W, Maguire MG, et al. Baseline visual field findings in the RUSH2A study: associated factors and correlation with other measures of disease severity[J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 219: 87-100. DOI: [10.1016/j.ajo.2020.05.024](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.05.024).
- [30] Alahmadi BO, Omari AA, Abalem MF, et al. Contrast sensitivity deficits in patients with mutation-proven inherited retinal degenerations[J]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1): 313. DOI: [10.1186/s12886-018-0982-0](https://doi.org/10.1186/s12886-018-0982-0).
- [31] Klein M, Birch DG. Psychophysical assessment of low visual function in patients with retinal degenerative diseases (RDDs) with the Diagnosys full-field stimulus threshold (D-FST)[J]. *Doc Ophthalmol*, 2009, 119(3): 217-224. DOI: [10.1007/s10633-009-9204-7](https://doi.org/10.1007/s10633-009-9204-7).
- [32] Cideciyan AV, Jacobson SG, Drack AV, et al. Effect of an intravitreal antisense oligonucleotide on vision in Leber congenital amaurosis due to a photoreceptor cilium defect[J]. *Nat Med*, 2019, 25(2): 225-228. DOI: [10.1038/s41591-018-0295-0](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0295-0).
- [33] Jacobson SG, Cideciyan AV, Ho AC, et al. Safety and improved efficacy signals following gene therapy in childhood blindness caused by GUCY2D mutations[J/OL]. *iScience*, 2021, 24(5): 102409[2021-04-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33997691/>. DOI: [10.1016/j.isci.2021.102409](https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102409).
- [34] 国际临床视觉电生理学会. 临床全视野视网膜电图标准[J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(9): 662-669. DOI: [10.3760/cma.j.cn112142-20200120-00033](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112142-20200120-00033).
- International Society for Clinical Vision Electrophysiology. Clinical full-field electroretinography criteria[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2020, 56(9): 662-669. DOI: [10.3760/cma.j.cn112142-20200120-00033](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112142-20200120-00033).
- [35] Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, et al. Interim results from the international trial of second sight's visual prosthesis[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(4): 779-788. DOI: [10.1016/j.ophtha.2011.09.028](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.09.028).
- [36] Velikay-Parel M, Ivastinovic D, Koch M, et al. Repeated mobility testing for later artificial visual function evaluation[J]. *J Neural Eng*, 2007, 4(1): S102-107. DOI: [10.1088/1741-2560/4/1/S12](https://doi.org/10.1088/1741-2560/4/1/S12).
- [37] Kumaran N, Ali RR, Tyler NA, et al. Validation of a vision-guided mobility assessment for RPE65-associated retinal dystrophy[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(10): 5. DOI: [10.1167/tvst.9.10.5](https://doi.org/10.1167/tvst.9.10.5).
- [38] Birch DG, Locke KG, Wen Y, et al. Spectral-domain optical coherence tomography measures of outer segment layer progression in patients with X-linked retinitis pigmentosa[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131(9): 1143-1150. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2013.4160](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.4160).
- [39] Birch DG, Locke KG, Felius J, et al. Rates of decline in regions of the visual field defined by frequency-domain optical coherence tomography in patients with RPGR-mediated X-linked retinitis pigmentosa[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(4): 833-839. DOI: [10.1016/j.ophtha.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.11.005).
- [40] Hariri AH, Zhang HY, Ho A, et al. Quantification of ellipsoid zone changes in retinitis pigmentosa using en face spectral domain-optical coherence tomography[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(6): 628-635. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2016.0502](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0502).
- [41] Strauss RW, Kong X, Ho A, et al. Progression of Stargardt disease as determined by fundus autofluorescence over a 12-month period: ProgStar Report No. 11[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137(10): 1134-1145. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2019.2885](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.2885).
- [42] Strauss RW, Muñoz B, Ho A, et al. Incidence of atrophic lesions in Stargardt disease in the progression of atrophy secondary to Stargardt disease (ProgStar) Study: Report No. 5[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135(7): 687-695. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2017.1121](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.1121).
- [43] Scoles D, Sulai YN, Langlo CS, et al. In vivo imaging of human cone photoreceptor inner segments[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(7): 4244-4251. DOI: [10.1167/iov.14-14542](https://doi.org/10.1167/iov.14-14542).
- [44] Foote KG, Loumou P, Griffin S, et al. Relationship between foveal cone structure and visual acuity measured with adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy in retinal degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(8): 3385-3393. DOI: [10.1167/iov.17-23708](https://doi.org/10.1167/iov.17-23708).
- [45] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则(试行)》的通告(第62号)[EB/OL]. (2022-01-04)[2022-08-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c2f79c22e8678241b030c71523eb300c>.
- Center for Drug Evaluation, State Drug Administration. Notice on Issuing the "Guiding Principles for the Application of Patient-Reported Outcomes in Drug Clinical Development (Trial)" (No. 62) (2022-01-04)[2022-08-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c2f79c22e8678241b030c71523eb300c>.
- [46] Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, et al. Development of the 25-item National Eye Institute visual function questionnaire[J]. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119(7): 1050-1058. DOI: [10.1001/archophth.119](https://doi.org/10.1001/archophth.119).

7.1050.

- [47] MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9923): 1129-1137. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62117-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62117-0).
- [48] Chan CW, Wong D, Lam CL, et al. Development of a Chinese version of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (CHI-VFQ-25) as a tool to study patients with eye diseases in Hong Kong[J]. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93(11): 1431-1436. DOI: [10.1136/bjo.2009.158428](https://doi.org/10.1136/bjo.2009.158428).
- [49] Wolffsohn JS, Cochrane AL. Design of the low vision quality-of-life questionnaire (LVQOL) and measuring the outcome of low-vision rehabilitation[J]. *Am J Ophthalmol*, 2000, 130(6): 793-802. DOI: [10.1016/S0002-9394\(00\)00610-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00610-3).
- [50] Zou H, Zhang X, Xu X, et al. Development and psychometric tests of the Chinese-version Low Vision Quality of Life Questionnaire[J]. *Qual Life Res*, 2005, 14(6): 1633-1639. DOI: [10.1007/s11136-004-0026-5](https://doi.org/10.1007/s11136-004-0026-5).
- [51] Lamoureux EL, Pallant JF, Pesudovs K, et al. The impact of Vision Impairment Questionnaire: an evaluation of its measurement properties using Rasch analysis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(11): 4732-4741. DOI: [10.1167/iops.06-0220](https://doi.org/10.1167/iops.06-0220).
- [52] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《以患者为中

- 心的临床试验设计技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. (2022-08-09)[2022-08-09]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0cccaaf5aeb73dceb7d4d3e3e88b1c>. Center for Drug Evaluation, State Drug Administration. Notice on public solicitation of "Comments on Technical Guidelines for Patient-Centered Clinical Trial Design (Draft)"[EB/OL]. (2022-08-09)[2022-08-09]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0cccaaf5aeb73dceb7d4d3e3e88b1c>.
- [53] Swissmedic and swissethics. Swissmedic position paper on Decentralised Clinical Trials with medicinal products updated[EB/OL](2021-11-01)[2022-08-08]. <https://www.pharmavibes.co.uk/2021/11/01/swissmedic-position-paper-on-decentralised-clinical-trials-with-medicinal-products/#:~:text=On%20May%202021%2C%20the%20Danish%20Medicines%20Agency,integrity%20during%20DCTs.%20About%20Decentralised%20Clinical%20Trials%20%28DCTs%29>.
- [54] Food and Drug Administration. Patient focused drug development collecting comprehensive and representative input [EB/OL](2021-06-01)[2022-08-08]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-collecting-comprehensive-and-representative-input>.

(收稿日期: 2022-08-08)
(本文编辑: 杨婷婷)

读者 · 作者 · 编者

遵章守纪, 共同担当, 杜绝与论文发表有关的学术不端

根据2016年9月1日起施行的《高等学校预防与处理学术不端行为办法》规定, 在科学研究及相关活动中有下列行为之一的, 应当认定为构成学术不端行为: (1) 剽窃、抄袭、侵占他人学术成果; (2) 篡改他人研究成果; (3) 伪造科研数据、资料、文献、注释, 或者捏造事实、编造虚假研究成果; (4) 未参加研究或创作而在研究成果、学术论文上署名, 未经他人许可而不当使用他人署名, 虚构合作者共同署名, 或者多人共同完成研究而在成果中未注明他人工作、贡献; (5) 在申报课题、成果、奖励和职务评审评定、申请学位等过程中提供虚假学术信息; (6) 买卖论文、由他人代写或者为他人代写论文; (7) 其他根据高等学校或者有关学术组织、相关科研管理机构制定的规则, 属于学术不端的行为。

为了杜绝与论文发表有关的学术不端, 特将本刊投稿及稿件处理的的相关要求重申如下。不符合要求、无说明并且也不能按要求进行修改完善有文稿, 编辑部有权拒绝接收。

1 投稿时必须提供参与署名作者亲笔签名以及所在单位签章的中华医学会系列杂志论文授权书。论文授权书在本刊以及中华医学会网站均可下载。论文授权书应承诺并授权的内容包括: 参与署名的作者、科室、单位对论文的真实性以及署名的合理性承担责任; 论文一旦刊用其专有使用权即归中华医学会所有, 中华医学会有权以电子期刊、光盘版、网络出版等其他方式出版该论文; 未经中华医学会同意, 该论文的任何部分不得转载他处, 任何公司和个人不得盗用本刊名义擅自制作任何形式的抽印本。此外, 其研究是否有经济或其他关系利益冲突、是否涉及专利技术等保密问题均应根据情况酌情说明。

2 作者、作者单位署名必须符合要求并且表达规范得体。对于作者、单位署名不合理或存在疑问的文稿, 不能进入稿件处理流程。编辑部有权要求作者予以说明或按本刊要求修改, 不能按要求说明、修改的文稿编辑部有权拒绝接收。

3 体现论文真实性、科学性的信息资料必须完整。对于初审以及同行评议发现反映论文真实性、科学性的信息缺乏或不完整以及疑似他人代写的论文, 编辑部有权向作者索要反映研究工作真实性、科学性的相关证据资料。不能提供者将作为退稿处理。

4 除方家神韵、述评等栏目编辑部组织邀约的文稿外, 所有自由来稿均必须根据编辑部现行的稿件处理流程进行同行评议。以文稿的科学性、学术性、规范性为稿件取舍的基本原则。所有拟录用刊发的文稿均必须进行编辑加工、送修、校对, 严格规范完成全部编辑出版流程。同行评议后不能接纳的文稿均必须陈述退稿理由。对送修及退稿意见有异议者, 作者有权利说明和申诉。