



中国遗传性视网膜疾病基因治疗手术安全性管理和视功能评价指标设定专家共识

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: 许迅, Email: drxuxun@sytu.edu.cn; 黎晓新, Email: drlixiaoxin@163.com

【摘要】 遗传性视网膜疾病 (IRD) 是一组严重的视网膜退行性疾病, 可造成严重视功能损害, 是儿童及工作年龄人群不可逆盲重要病因。基因治疗是临床上全新治疗手段, 同时也是IRD目前唯一明确有效的治疗手段, 但其在临床研究和应用中仍存在风险, 如何在围手术期进行规范管理, 降低治疗的潜在风险是保障治疗安全有效的关键措施之一。目前针对IRD基因治疗的围手术期管理尚未形成系统的规范化指导意见。因此, 为了规范IRD基因治疗的围手术期管理, 中华医学会眼科学分会眼底病学组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, 结合国内外研究经验, 经过反复讨论, 提出了我国IRD基因治疗的围手术期管理的规范化意见, 以供临床医师在临床研究和实践中参考应用。

【关键词】 眼疾病, 遗传性; 视网膜疾病; 基因治疗; 围手术期管理; 多数赞同

国际实践指南注册: <http://www.guidelines-registry.cn/>, IPGRP-2022CN348

DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20220808-00442

Expert consensus on the operative safety management and visual function evaluation index setting of gene therapy for inherited retinal diseases

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

Corresponding author: Xun Xu, Email: drxuxun@sytu.edu.cn; Li Xiaoxin, Email: drlixiaoxin@163.com

【Abstract】 Inherited retinal diseases (IRDs) are a group of severe retinal degenerative diseases leading to permanent visual impairment. IRDs are the major cause of irreversible blindness in children and working age groups. Gene therapy is a new clinical treatment method and currently the only clear and effective treatment for IRDs, while, there are still risks in clinical research and application. How to standardize perioperative management and reduce the potential risks of treatment is one of the keys to ensure the safety and effectiveness of treatment. However, there is no systematic and standardized guidance on the perioperative management for IRDs gene therapy. Therefore, in order to standardize the perioperative management, the Fundus Disease Group of Ophthalmology Society of Chinese Medical Association and Chinese Medical Doctor Association organized domestic experts to put forward standardized opinions on the perioperative management of IRDs gene therapy in China after repeated discussion and combined with domestic and foreign research experience, so as to provide clinicians with reference and application in clinical research and practice.

【Key words】 Eye diseases, hereditary; Retinal diseases; Gene therapy; Perioperative period; Consensus

International Practice Guidelines register: <http://www.guidelines-registry.cn/>, IPGRP-2022CN348

DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20220808-00442

遗传性视网膜疾病 (IRD) 是一组典型单基因遗传性疾病, 其主要临床特征为视网膜进行性、退行性改变, 导致严重视功能损害。IRD的全球患病率约为1/3 000^[1], 是儿童及工作年龄人群不可逆盲重要病因。2017年12月全球首个IRD的基因治疗药物Luxturna获得美国食品药品监督管理局批准, 基因治疗已成为该类疾病目

前唯一有效的治疗手段。目前全球已有超过70项IRD相关基因治疗临床试验正在进行中 (<https://clinicaltrials.gov>), 开启了眼科基因治疗新时代。我国IRD患者基数大^[2], 且治疗需求紧迫。2021年, 《中华人民共和国国民经济和社会发展“十四五”规划和多个地方政府“十四五”规划》中均强调加强和推动基因治疗技术

和产品的创新与转化^[3-5]。基因治疗与人工智能和细胞治疗一起,被认为是未来医学三大重要突破。目前,国内多个IRD基因治疗临床研究逐步开展,这一全新治疗手段在我国IRD患者中的安全性和有效性将得到进一步探索,也将为IRD患者治疗带来新的希望。

根据IRD临床表现进行诊断依然是临床诊疗的重要基石,近年新一代基因测序技术的发展,为疾病诊断提供了重要的参考依据,准确可靠的基因诊断是基因治疗的前提条件。由于IRD高度异质性以及临床特征的相互重叠性,临床上如何选择合适的低视力患者视功能检查方法,如何尽可能准确地帮助临床医师评估病情和疗效是目前临床工作的难点之一;且由于对其自然病程特点知之甚少,因此临床上如何建立准确可靠的临床治疗终点指标是评估基因治疗有效性及安全性的关键。

在治疗上,目前大部分基因治疗采用腺相关病毒(AAV)载体,尽管大部分临床研究结果显示AAV病毒可控的安全性,但是也有研究发现静脉注射或者眼内注射AAV会产生潜在毒性反应^[6]。美国Audentes Therapeutics公司的AT132基因治疗临床试验中4例受试者因静脉注射病毒载体后出现败血症及严重胃肠道出血症状而导致死亡的事件^[7],使如何确保基因治疗围手术期安全和未来长期疗效成为临床关注重点。目前认为,AAV中和抗体以及全身炎症反应激活引起大量炎症介质释放是导致早期基因治疗临床试验失败以及死亡风险增加的主要因素^[8]。虽然眼球为相对独立的器官,具有相对免疫豁免特性,但是当眼部处于疾病状态时,眼球的免疫屏障已受到破坏,抗AAV中和抗体以及免疫反应相关的风险明显增大。IRD相关基因治疗眼部给药的方式主要为玻璃体腔注射、视网膜下注射以及脉络膜上腔给药等,在注射临床级AAV载体后依然可以经前房淋巴引流或破坏的血眼屏障扩散到体循环中引起全身免疫反应,反应程度取决于全身AAV中和抗体含量以及炎症因子风暴的程度。这种存在于眼部的免疫反应称之为基因治疗相关葡萄膜炎(GTAU),其发生程度将影响基因治疗的近期和远期效果,严重时引起眼内炎造成永久性视功能严重损伤^[9-12]。因此,基因治疗属于高风险治疗操作,载体相关免疫反应和毒性反应仍值得高度重视。目前,全球各IRD基因治疗中心通过手术前及手术后给予全身和局部糖皮质激素(以下简称为激素)等药物预防和控制基因治疗载体相关全身免疫反应和GTAU,但用药持续时间、使用剂量均不同,主要由研究者们根据临床经验制定围手术期抗炎方案,缺乏统一规范的指导。

预计未来全国多个中心即将大规模开展眼部基因治疗探索性研究,亟需建立切实可行、合理规范的基因治疗围手术期患者管理的专家共识,以规范IRD患者手术前后视网膜功能状态、评估围手术期全身和局部用药、手术后全身和眼部炎症发生程度监测等围手术期管理策略。为此,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相关专家,参考国内外研究进展并结合国内实际情况,经过反复讨论,针对IRD基因治疗围手术期管理规范提出共识性意见(图1),以供眼科及相关学科临床医师在临床实践中参考,以期规范治疗,降低风险,更好地保护患者利益。

1 手术前患者评估

1.1 基因治疗对象

根据我国国家药监局药审中心药物2022年发布的《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》,如果需要在罕见疾病儿童患者中开展研究,原则上也应首先选择成人患者,在获得耐受性/安全性、药代动力学、药效动力学(如果可能)后,再逐步过渡到青少年和低龄儿童^[13]。进行基因诊断时,需要在符合国家有关资质要求的实验室或者机构内完成;在条件许可的情况下,建议在两个独立的基因检测实验室或机构完成。基因突变位点致病性评估采用美国医学遗传学与基因组学学会评级为致病(pathogenic)或者可能致病(likely pathogenic),或者有前期体内/外实验明确导致功能损伤的突变位点^[14]。

相对禁忌症:(1)合并其他轻度损伤视网膜功能的疾病,如青光眼、糖尿病视网膜膜病变等;(2)屈光间质混浊患者在行屈光手术后;(3)一般的全身性疾病病情控制平稳,如高血压、糖尿病等;(4)既往有免疫损害性疾病史,在手术者全面评估免疫状态后谨慎治疗。

绝对禁忌症:(1)其他眼部严重损伤视网膜功能的疾病,如青光眼晚期,眼压不能得到很好的控制、晚期老年性黄斑变性、增生型糖尿病视网膜膜病变等;(2)口服引起视网膜毒性的药物并导致视功能严重损伤,如羟氯喹、氯喹等;(3)复杂的全身性疾病本身或治疗导致视网膜功能损伤,和(或)病情未控制,如恶性肿瘤,其治疗可影响中枢神经系统功能(如眼眶放射治疗、伴有中枢神经/视神经受累的白血病);(4)全身免疫损害性疾病且免疫功能缺陷未恢复,如获得性免疫缺陷综合征患者、长期免疫抑制剂使用患者等。

1.2 眼底影像学检查和视觉功能评估方法

基因治疗疗效的预估以及手术后疗效维持主要取决于残存视网膜功能和存活细胞状态,手术前视网膜功能及视网膜影像学检查以及评估至关重要,以初步判定是否存在一定数量存活的基因治疗靶向细胞。常用的视觉功能和视网膜影像学检查与评估包括:(1)裸眼和最佳矫正视力、裂隙灯显微镜、眼底照相及自身荧光等;(2)光相干断层扫描(OCT);(3)视野、微视野;(4)视网膜电生理;(5)对于低视力或极低视力患者的视功能评估可能需要借助一些特殊检查,如全视野光敏阈值测试(FST)、多亮度移动性测试(MLMT)等。

2 围手术期全身与局部药物应用

2.1 全身用药

眼部基因治疗产生的炎症反应主要发生于眼部,但也可以根据基因治疗药物的病毒载体优化程度及患者体内预存的病毒中和抗体浓度决定是否全身应用激素来预防和减轻全身及眼部炎症反应^[15],并签署激素相关并发症知情同意书,激素使用的剂量和持续时间根据全身及眼部炎症的轻重而定。为尽量减少激素相关不良反应,每日口服激素为晨起顿服,同时给予保护胃黏膜、补钾、补钙治疗。

监测血压、血糖和血脂情况,若出现激素相关的全身并发症,如高血压、高血糖、顽固性呃逆等,积极对症治疗,并进行激素减量,尽早停用^[16]。由于对儿童及老年人的全身激素应用时,需提高激素使用引起骨骼抑制、生长发育影响、骨质疏松、柯欣综合征等并发症的预防处理。

2.2 眼局部用药

为预防手术伤口感染,建议手术前广谱抗生素滴眼液,手术后广谱抗生素联合前房穿透性良好的激素滴眼剂,并结合短效睫状肌麻痹剂散大瞳孔,根据眼部炎症程度酌情调整用药持续时间^[15, 17-18]。若手术后出现眼部激素相关的并发症,如高眼压、角膜上皮脱落等,采取相应对症治疗,同时进行激素减量,尽早停用。

3 手术后眼部及全身炎症监测和视觉功能评估

3.1 全身炎症监测

IRD基因治疗中主要为玻璃体腔注射、视网膜下注射和脉络膜上腔给药三种方式,目前主要以前两种给药方式为主。给药方式的选择主要取决于转染靶细胞的解剖位置、病毒载体特异性启动子以及病毒在视网膜层间的穿透力。玻璃体腔注射AAV载体后病毒药液

在玻璃体腔内、前房以及视网膜内迅速弥散,容易与虹膜或者睫状体接触,其相对于视网膜下和脉络膜上腔给药,更容易引起眼前后节GTAU,需要引起临床医生的特别关注。视网膜下注射AAV载体主要针对光感受器细胞和视网膜色素上皮(RPE)细胞,病毒药液可通过注射针孔反流入玻璃体腔后通过房水引流或破坏的血视屏障进入体循环引起全身免疫反应,手术后1周内以体液免疫为主,手术后4~8周可导致细胞免疫激活。

患者手术后随访中建议定期监测全身炎症及肝肾功能情况,手术后1周内监测内容建议:血清生化、外周血和泪液聚合酶链反应检测载体扩散、血清载体相关抗原特异性反应、递送基因表达蛋白抗体检测;手术后4周增加外周血单核细胞细胞介导免疫应答监测^[19-20]。

3.2 眼部炎症监测

建议手术后患者观察内容如下:(1)裂隙灯显微镜下观察内容:1)重点观察前房及玻璃体炎症反应,并详细记录炎症程度和玻璃体混浊程度,对于玻璃体炎症监测存在困难时,有条件者可行眼前后节OCT观察前部及后部玻璃体细胞信号^[21-22];2)眼底视盘和视网膜的水肿情况,对于视网膜下注射的患者手术后1~2 d注意观察注射部位药液吸收情况、视网膜注射针孔闭合情况;3)手术后4周以后注射部位边界的视网膜色素改变以及边界部位RPE细胞、视网膜及脉络膜的萎缩情况;(2)OCT观察内容:1)手术后1~2 d注意观察视网膜下液及视网膜层间积液情况、注射位点视网膜状态及有无视网膜牵拉裂孔形成,以及近视网膜部玻璃体细胞信号程度;2)手术后4~8周注意观察黄斑中心凹和旁中心凹厚度、外核层厚度变化、RPE细胞改变情况,尤其注意视网膜层间和(或)视网膜下强反射信号点/团改变情况^[20, 23];(3)B型超声观察内容:手术后1周进行B型超声检查,注意玻璃体、视网膜、脉络膜和巩膜的厚度变化以及炎症情况;(4)自身荧光观察内容:一般在手术后1~2周以后,注意观察病灶边界、药物注射区域内和边界的自身荧光变化情况,了解RPE细胞功能状态变化。

眼部炎症主要包括手术操作损伤引起的无菌性炎症、基因治疗病毒载体免疫相关炎症以及感染性眼内炎等。玻璃体视网膜手术操作损伤相关炎症反应多数发生在手术后1周以内。IRD基因治疗后疗效的产生和维持与眼部炎症的程度密切相关。目前常用的AAV载体相关的免疫炎症在不同时期所诱导的抗原成分不同。在转导初始阶段(手术后1~2周),其免疫反应抗原主要为AAV衣壳蛋白和载体DNA,后者为载体基

因组的特定非编码区域,例如反向末端重复区域的短双链DNA序列、启动子序列等可能上调先天免疫反应导致转导失败;在转导后阶段(手术后1~2个月),潜在的免疫原性成分为目标基因RNA和目标基因产物相关蛋白持续表达后诱导特异性T细胞活化介导转导细胞的死亡,而且不同AAV亚型的衣壳蛋白结构的变异,可能通过影响载体的抗原特性和转导效率,并调节免疫细胞抗衣壳和抗目标基因的反应强度。例如,相比AAV8载体,AAVrh32.33和AAV2载体能够诱导更强烈的T细胞反应。病毒在生产中会产生大量杂质包含多种生产过程中产生的宿主细胞DNA分布及残留、蛋白残留、质粒DNA残留,还有不同特定生产工艺过程的残留物质等,虽然在生产最后环节会采用层析工艺吸附,但是由于尚无统一的检测标准,因此残留杂质依然会引起非特异性炎症反应。因此,手术后监测眼部炎症反应至少应持续至手术后8周,根据炎症反应发生的时间监测载体相关免疫炎症激活,及时地进行干预对于基因治疗的疗效维持非常关键。

基因治疗眼内给药后病毒载体免疫相关炎症需要及时地与感染性眼内炎进行鉴别。由于围手术期合并全身和局部激素的应用,全身及眼部处于相对免疫抑制状态,发生病毒性眼内炎、细菌性眼内炎、真菌性眼内炎的潜在可能性均升高。其中,基因治疗手术后病毒性后部葡萄膜炎与病毒载体免疫相关炎症的鉴别尤其值得关注,二者均可能伴有视力下降、视野损伤、漂浮感、闪光感等症状,眼前节的轻度炎症反应以及玻璃体细胞存在,但在病毒性后部葡萄膜炎急性期常存在视网膜炎症渗出、视网膜血管炎症以及黄斑水肿等改变,随着病程延长出现视网膜脉络膜瘢痕、

RPE细胞增生等变化^[24-25]。病毒载体免疫相关炎症的视网膜渗出性改变少见,通常炎症反应轻微且持续,在视网膜下注射给药中炎症反应多在注射泡的边缘,OCT上可观察到相应位置视网膜及RPE之间强反射点增多,推测为小胶质细胞激活,随着时间延长出现注射泡边缘带状的RPE脱色素及RPE萎缩改变,并伴相应位置视网膜和脉络膜萎缩变薄^[26]。

3.3 手术后视觉功能和眼底影像学检查与评估

手术后视网膜功能逆转情况的观察应以手术前作为基线进行对比,对于眼球震颤明显,无法进行完全的追踪模式时,应尽量选取位置相近的视网膜进行比较。同类检查在随访过程中均由有经验的医师检查和指引患者完成,结果评估由至少两位视网膜医师独立阅片。

视觉功能和眼底影像学评估建议:(1)OCT;(2)裸眼和矫正视力、验光、裂隙灯显微镜、眼底照相、自身荧光;(3)视野、微视野;(4)视觉电生理;(5)低视力或极低视力、视杆功能严重损伤的患者视功能评估采用FST、MLMT^[20-22,26]等。

4 并发症监测和处理

4.1 手术中并发症监测和处理

采用视网膜下注射治疗,手术中常见并发症包括:(1)周边视网膜裂孔:手术中切割周边玻璃体时,检查周边视网膜,发现视网膜裂孔或变性区,可行眼内视网膜激光光凝封闭;(2)继发性黄斑裂孔:发生率约5%,手术中如果发现黄斑区裂孔形成,应立即剥除内界膜,必要时可翻转覆盖内界膜;(3)视网膜出血:发生率约5%,手术中发现视网膜出血时可适

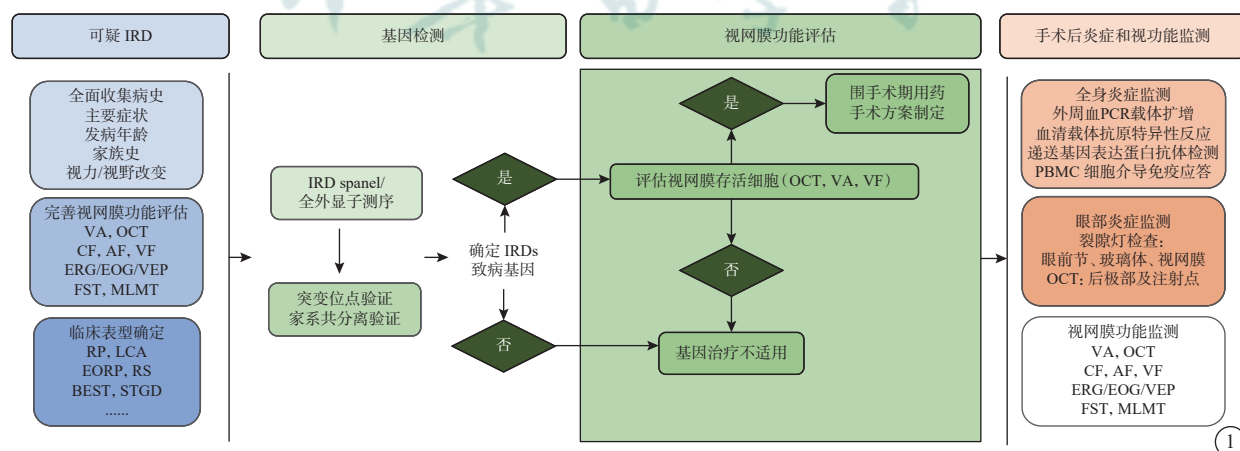


图1 IRD基因治疗围手术期管理流程图。IRD: 遗传性视网膜疾病; VA: 视力; OCT: 光相干断层扫描; CF: 彩色眼底照相; AF: 自身荧光; VF: 视野; ERG: 视网膜电图; EOG: 眼电图; VEP: 视觉诱发电位; FST: 全视野光敏阈值测试; MLMT: 多亮度移动性测试; RP: 视网膜色素变性; LCA: Leber先天性黑朦; EORP: 早发型RP; RS: 先天性视网膜劈裂症; BEST: BEST卵黄样黄斑营养不良; STGD: 青少年黄斑营养不良; PCR: 聚合酶链反应; PBMC: 外周血单核细胞

当提高眼内压,观察止血情况,必要时行电凝止血;

(4) 视网膜脱离,需采用相应视网膜脱离复位手术。

4.2 手术后并发症监测和处理

基因治疗玻璃体腔注射或视网膜下注射给药,手术后可能存在的并发症包括:(1) 感染性眼内炎:前房及玻璃体内炎症若考虑为细菌或真菌感染性眼内炎,应尽快取房水、玻璃体液做细菌+真菌培养,其诊断和治疗推荐参考《中国眼科手术后感染性眼内炎诊疗专家共识(2022年)》^[27]。(2) 继发性白内障:发生率约15%,手术后随访观察,必要时行二期白内障摘除手术。(3) 眼压增高:发生率20%,包括一过性、持续性眼压升高,激素使用会增高眼压,短期可随访观察,必要时眼部激素滴眼液减量,增加降眼压药物;如持续性眼压增高,可考虑抗青光眼手术治疗。

(4) 眼表炎症反应:眼表刺激症状发生率约10%,包括角膜上皮脱落、结膜炎,前者考虑局部激素相关并发症时减少局部激素给药频率,并给予角膜上皮修复眼膏;后者若为感染性结膜炎给予抗生素滴眼液、眼膏,随访观察,必要时结膜囊细菌+真菌培养^[28]。

基因治疗围手术期管理对于包括精确基因诊断、手术前全面和仔细地评估患者视功能情况、对患者全身和眼局部手术前仔细评估,制定出合理围手术期用药方案,充分鉴别手术后眼部炎症反应产生的原因从而指导合理规范用药,密切随访观察眼部的炎症水平,及时根据炎症程度调整用药方案,最大限度地减少手术后炎症反应的程度,以减少患者的视功能进一步损伤,对于维持基因治疗长期疗效至关重要。基因治疗是新兴治疗手段,除了目前常用的AAV载体,还有慢病毒载体、非病毒载体等,载体相关免疫反应的潜在局部和长期风险观察时期尚短,远期疗效常常与病毒载体相关免疫反应密切相关。随访中除了视功能评估外,尤其观察前房及玻璃体腔内混浊程度,及有无细胞、程度等,在OCT上关注视网膜层间点状强反射信号,通过自身荧光对比观察RPE增生或萎缩状态,关注视网膜内继发的活动性炎症激活或持续情况,对于维持长期疗效尤为关键。未来,在基因治疗前后对患者进行全身及眼内不同AAV抗体滴度的检测,并开发基因治疗表达蛋白的抗抗体检测,对于评估病毒载体相关免疫反应及维持基因治疗长期疗效至关重要。随着基因治疗从传统基因增补疗法向基因编辑技术的在体应用,对于围手术期和远期全身及局部治疗的脱靶效应、致畸和致瘤等风险监测提出了更大挑战。因此,基因治疗需要更长时间观察和持续关注,积累更

多临床经验,在严格监管下谨慎开展IRD等基因治疗,确保患者可能受益大于潜在的风险。

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

黎晓新 厦门大学附属厦门眼科中心,北京大学人民医院

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

陈洁琼 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

王 泓 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

李秋明 郑州大学第一附属医院

李甦雁 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

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
 吕 林 广州中山大学中山眼科中心
 陆 方 四川大学华西医院
 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
 苏冠芳 吉林大学第二医院眼科医院
 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
 魏文斌 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心
 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 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
 徐国兴 福建医科大学第一临床医学院
 徐格致 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
 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
 赵培泉 上海交通大学医学院附属新华医院
 赵明威 北京大学人民医院眼科
 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

5 参考文献

- [1] Sullivan LS, Daiger SP. Inherited retinal degeneration: exceptional genetic and clinical heterogeneity[J]. Mol Med Today, 1996, 2(9): 380-386. DOI: [10.1016/s1357-4310\(96\)10037-x](https://doi.org/10.1016/s1357-4310(96)10037-x).
- [2] Xu L, Hu L, Ma K, et al. Prevalence of retinitis pigmentosa in urban and rural adult Chinese: The Beijing Eye Study[J]. Eur J Ophthalmol, 2006, 16(6): 865-866. DOI: [10.1177/112067210601600614](https://doi.org/10.1177/112067210601600614).
- [3] 国家发展和改革委员会. 中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和2035年远景目标纲要[EB/OL]. (2021-03-12)[2022-08-08]. http://www.gov.cn/xinwen/2021-03/13/content_5592681.htm.
National Development and Reform Commission. Outline of the 14th Five-Year Plan for National Economic and Social Development of the People's Republic of China and the Vision for 2035[EB/OL]. (2021-03-12)[2022-08-08]. http://www.gov.cn/xinwen/2021-03/13/content_5592681.htm.
- [4] 上海市人民政府办公厅. 上海市先进制造业发展“十四五”规划(第12号)[EB/OL]. (2021-07-05)[2022-08-08]. <https://www.shanghai.gov.cn/nw12344/20210714/0a62ea7944d34f968ccbc49eec47dbca.html>.
General Office of Shanghai Municipal People's Government. "14th Five-Year Plan" for the Development of Advanced Manufacturing Industry in Shanghai (No. 12)[EB/OL]. (2021-07-05)[2022-08-08]. <https://www.shanghai.gov.cn/nw12344/20210714/0a62ea7944d34f968ccbc49eec47dbca.html>.
- [5] 北京市人民政府办公厅. 北京市“十四五”时期高精尖产业发展规划(第21号)[EB/OL]. (2021-08-11)[2022-08-08]. http://www.beijing.gov.cn/zhengce/zhengcefagui/202108/t20210818_2471375.html.
General Office of Beijing Municipal People's Government. Beijing's "14th Five-Year Plan" period high-tech industry development plan (No. 21)[EB/OL]. (2021-08-11)[2022-08-08]. http://www.beijing.gov.cn/zhengce/zhengcefagui/202108/t20210818_2471375.html.
- [6] Hinderer C, Katz N, Buza EL, et al. Severe toxicity in nonhuman primates and piglets following high-dose intravenous administration of an adeno-associated virus vector expressing human SMN[J]. Hum Gene Ther, 2018, 29(3): 285-298. DOI: [10.1089/hum.2018.015](https://doi.org/10.1089/hum.2018.015).
- [7] Philippidis A. Fourth boy dies in clinical trial of Astellas' AT132[J]. Hum Gene Ther, 2021, 32(19-20): 1008-1010. DOI: [10.1089/hum.2021.29182.bfs](https://doi.org/10.1089/hum.2021.29182.bfs).
- [8] Greenberg B, Butler J, Felker GM, et al. Prevalence of AAV1 neutralizing antibodies and consequences for a clinical trial of gene transfer for advanced heart failure[J]. Gene Ther, 2016, 23(3): 313-319. DOI: [10.1038/gt.2015.109](https://doi.org/10.1038/gt.2015.109).
- [9] Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis[J]. N Engl J Med, 2015, 372(20): 1887-1897. DOI: [10.1056/NEJMoa1414221](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414221).

- [10] Boyd RF, Boye SL, Conlon TJ, et al. Reduced retinal transduction and enhanced transgene-directed immunogenicity with intravitreal delivery of rAAV following posterior vitrectomy in dogs[J]. *Gene Ther*, 2016, 23(6): 548-556. DOI: [10.1038/gt.2016.31](https://doi.org/10.1038/gt.2016.31).
- [11] Fischer MD, Ochakovski GA, Beier B, et al. Efficacy and safety of retinal gene therapy using adeno-associated virus vector for patients with choroideremia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137(11): 1247-1254. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2019.3278](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.3278).
- [12] Ye GJ, Budzynski E, Sonnentag P, et al. Safety and biodistribution evaluation in cynomolgus macaques of rAAV2YF-PR1.7-hCNGB3, a recombinant AAV vector for treatment of achromatopsia[J]. *Hum Gene Ther Clin Dev*, 2016, 27(1): 37-48. DOI: [10.1089/humc.2015.164](https://doi.org/10.1089/humc.2015.164).
- [13] 国家药监局药审中心. 罕见疾病药物临床研发技术指导原则(第71号)[EB/OL]. (2022-01-06)[2022-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gfwj/gzwj/gzwjyp/20220601110541120.html>. Drug Evaluation Center of the State Food and Drug Administration. Technical Guidelines for Clinical Research and Development of Rare Disease Drugs (No. 71)[EB/OL]. (2022-01-06)[2022-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gfwj/gzwj/gzwjyp/20220601110541120.html>.
- [14] 中国眼遗传病诊疗小组, 中国眼科遗传联盟. 眼遗传病基因诊断方法专家共识[J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(7): 481-488. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.07.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.07.001). Chinese Eye Genetic Diseases Diagnosis and Treatment Group, China Eye Genetics Alliance. Expert consensus on genetic diagnosis methods for eye genetic diseases[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36(7): 481-488. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.07.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.07.001).
- [15] Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(21): 2231-2239. DOI: [10.1056/NEJMoa0802268](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802268).
- [16] 彭晓燕, 张永鹏. 正确合理使用糖皮质激素: 一个眼底病治疗中仍需重视的问题[J]. *中华眼底病杂志*, 2011, 27(3): 207-209. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2011.03.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2011.03.002). Peng XY, Zhang YP. Think twice before you go: some issues of corticosteroid application in the treatment of ocular fundus diseases[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2011, 27(3): 207-209. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2011.03.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2011.03.002).
- [17] Maguire AM, High KA, Auricchio A, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9701): 1597-1605. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)61836-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61836-5).
- [18] Maguire AM, Russell S, Wellman JA, et al. Efficacy, safety, and durability of voretigene neparvovec-rzyl in RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: results of phase 1 and 3 trials[J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(9): 1273-1285. DOI: [10.1016/j.optha.2019.06.017](https://doi.org/10.1016/j.optha.2019.06.017).
- [19] Bucher K, Rodríguez-Bocanegra E, Dauletbekov D, et al. Immune responses to retinal gene therapy using adeno-associated viral vectors-implications for treatment success and safety[J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 83: 100915[2020-10-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069860/>. DOI: [10.1016/j.preteyeres.2020.100915](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100915).
- [20] 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).
- [21] Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, et al. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis[J]. *Ophthalmology*, 1985, 92(4): 467-471. DOI: [10.1016/s0161-6420\(85\)34001-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(85)34001-0).
- [22] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop[J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 140(3): 509-516. DOI: [10.1016/j.ajo.2005.03.057](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057).
- [23] Bouquet C, Vignal Clermont C, Galy A, et al. Immune response and intraocular inflammation in patients with Leber hereditary optic neuropathy treated with intravitreal injection of recombinant adeno-associated virus 2 carrying the ND4 gene: a secondary analysis of a phase 1/2 clinical trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137(4): 399-406. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2018.6902](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.6902).
- [24] 杨培增. 关注我国葡萄膜炎的病因和类型的变化[J]. *中华眼科杂志*, 2008, 44(10): 865-866. DOI: [10.3321/j.issn:0412-4081.2008.10.001](https://doi.org/10.3321/j.issn:0412-4081.2008.10.001). Yang PZ. Concern on the changes of clinical pattern and etiological factors in uveitis in China[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2008, 44(10): 865-866. DOI: [10.3321/j.issn:0412-4081.2008.10.001](https://doi.org/10.3321/j.issn:0412-4081.2008.10.001).
- [25] Cukras C, Wiley HE, Jeffrey BG, et al. Retinal AAV8-RS1 gene therapy for X-linked retinoschisis: initial findings from a phase I / II a trial by intravitreal delivery[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(9): 2282-2294. DOI: [10.1016/j.ymthe.2018.05.025](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.025).
- [26] Gange WS, Sisk RA, Besirli CG, et al. Perifoveal chorioretinal atrophy after subretinal voretigene neparvovec-rzyl for RPE65-mediated Leber congenital amaurosis[J]. *Ophthalmol Retina*, 2022, 6(1): 58-64. DOI: [10.1016/j.oret.2021.03.016](https://doi.org/10.1016/j.oret.2021.03.016).
- [27] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中华医学会眼科学分会白内障及屈光手术学组, 中华医学会眼科学分会眼外伤学组, 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 中国眼科手术后感染性眼内炎诊疗专家共识(2022年)[J]. *中华眼科杂志*, 2022, 58(7): 487-499. DOI: [10.3760/cma.j.cn112142-20220301-00088](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112142-20220301-00088). Fundus Diseases Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association, Cataract and Refractive Surgery Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association, Eye Trauma Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association, Glaucoma Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of infectious endophthalmitis after ophthalmic surgery (2022)[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2022, 58(7): 487-499. DOI: [10.3760/cma.j.cn112142-20220301-00088](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112142-20220301-00088).
- [28] 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).

(收稿日期: 2022-08-08)
(本文编辑: 杨婷婷)

