

· 临床研究 ·

rAAV2-ND4 基因玻璃体腔注射对 Leber 遗传性视神经病变的疗效评价

李欣¹ 田朕¹ 陈彰¹ 李斌^{1,2,3} 张勇¹¹十堰市太和医院眼科 湖北医药学院附属医院, 十堰 442000; ²华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科, 武汉 430030; ³武汉纽福斯生物科技有限公司 420200

通信作者: 张勇, Email: inforzy@163.com

【摘要】 目的 评价基因治疗 Leber 遗传性视神经病变(LHON)的安全性及临床效果。方法 采用多中心前瞻性非随机对照临床试验研究设计,于2017年12月至2018年2月在十堰市太和医院眼科中心招募线粒体DNA 11778位点突变的 LHON 患者40例80眼,以视力较差眼或右眼(双眼视力相等时)行玻璃体腔内注射重组腺相关病毒2-还原型辅酶 I 脱氢酶4(rAAV2-ND4),对侧眼作为未注射眼,并依此分为注射眼组和未注射眼组,每组40眼。分别于术前和术后1、3、6、12个月采用两用对数视力表测量患者最佳矫正视力(BCVA);采用非接触眼压计测量眼压;采用裂隙灯显微镜观察眼前节表现;采用CR-2免扩瞳眼底照相机检查眼底情况。对注射眼组与未注射眼组基因治疗前后视力、眼压变化及并发症发生情况进行比较。评估治疗有效率,以BCVA提高 ≥ 0.3 LogMAR为有效。结果 40例患者中23例患者视力提高 ≥ 0.3 LogMAR,有效率为57.5%,其中注射眼组视力提高6眼,未注射眼组视力提高4眼,双眼同时提高者13例。未注射眼组和注射眼组治疗后12个月BCVA分别为(1.51 \pm 0.62)LogMAR和(1.62 \pm 0.58)LogMAR,较治疗前的(1.75 \pm 0.46)LogMAR和(1.83 \pm 0.47)LogMAR明显提高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。2个组BCVA总体比较差异无统计学意义($F_{\text{组别}} = 0.084, P = 0.772$);2个组治疗前后眼压总体比较差异均无统计学意义($F_{\text{组别}} = 0.557, P = 0.575; F_{\text{时间}} = 2.314, P = 0.106$)。所有患者治疗后及随访期间均未发生严重并发症。结论 rAAV2-ND4 基因玻璃体腔内注射治疗 LHON 安全、有效,基因药物的单眼玻璃体腔内注射可以改善患者双眼视力。

【关键词】 Leber 遗传性视神经病变; 重组腺相关病毒2-还原型辅酶 I 脱氢酶4; 基因疗法; 视力; 玻璃体腔注射

基金项目: 十堰市太和医院院级基金项目(2019JJXM004、2020JJXM022)

临床试验注册: ClinicalTrials.gov, NCT03153293

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210330-00218

Efficacy evaluation of intravitreal injection of rAAV2-ND4 gene for Leber hereditary optic neuropathy

Li Xin¹, Tian Zhen¹, Chen Zhang¹, Li Bin^{1,2,3}, Zhang Yong¹¹Department of Ophthalmology, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China; ²Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; ³Wuhan Neurophth Biological Technology Limited Company, Wuhan 420200, China

Corresponding author: Zhang Yong, Email: inforzy@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the safety and clinical effect of gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy (LHON). **Methods** A multi-center prospective non-randomized controlled trial was conducted. Eighty eyes of 40 LHON patients with mitochondrial DNA 11778 mutation were enrolled in Taihe Hospital from December 2017 to February 2018. Intravitreal injection of recombinant adeno associated virus 2-NADH dehydrogenase 4 (rAAV2-ND4) was carried out in the unilateral eye with worse visual acuity or the right eye (if the visual acuity of both eyes was equal) of each subject as the treated group and the fellow eyes as the untreated group. The best corrected visual acuity (BCVA) was detected using a standard logarithmic chart and intraocular pressure (IOP) was measured with a non-contact tonometer before treatment and 1, 3, 6, 12 months after treatment. The manifestations of the ocular anterior segment and fundus were examined by slit lamp microscopy and color photography. The changes of

visual acuity and IOP before and after gene therapy were compared, and complications were evaluated between the treated group and the untreated group. The effective rate defined as visual acuity improved ≥ 0.3 LogMAR at the end of follow-up was assessed. This study adhered to the Declaration of Helsinki and the study protocol was approved by an Ethics Committee of Taihe Hospital (No. 201807). Written informed consent was obtained from each subject prior to any medical examination and treatment. **Results** The visual acuity improved 6 eyes in the treated group and 4 eyes in the untreated group, and 13 patients showed bilateral improvement. The visual acuity improvement ≥ 0.3 LogMAR in 23 patients with the effective rate 57.5%. The BCVA was (1.51 ± 0.62) LogMAR and (1.62 ± 0.58) LogMAR at the end of following-up in the untreated group and treated group, respectively, which were significantly higher than (1.75 ± 0.46) LogMAR and (1.83 ± 0.47) LogMAR before treatment (both at $P < 0.01$), and no significant difference was found in BCVA between the two groups ($F_{\text{group}} = 0.084, P = 0.772$). There was no significant difference in IOP between the two groups before and after treatment ($F_{\text{group}} = 0.557, P = 0.575; F_{\text{time}} = 2.314, P = 0.106$). No serious complications were found in all subjects during following-up. **Conclusions** rAAV2-ND4 gene therapy is safe and effective for LHON, and binocular vision can be improved by monocular intravitreal injection of rAAV2-ND4 gene.

[Key words] Leber hereditary optic neuropathy; Recombinant adeno associated virus 2-NADH dehydrogenase 4; Gene therapy; Visual acuity; Intravitreal injection

Fund program: Hospital Level Fund of Shiyuan Taihe Hospital (2019JJXM004、2020JJXM022)

Trial registration: Clinical Trials. gov, NCT03153293

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210330-00218

Leber 遗传性视神经病变 (Leber hereditary optic neuropathy, LHON) 是由线粒体 DNA 突变所致的遗传性眼病, 常见的突变位点为 11778^[1], 临床表现为双眼视力同时或先后急性或亚急性下降^[2]。本病好发于青少年男性, 是导致青少年双眼盲的常见原因之一, 很多患者在较短时间内双眼视力急剧降至 0.1 以下。目前 LHON 的治疗方法包括口服 Q10、艾地苯醌、EPI-743 等^[3-5], 但均未获得确切的疗效。本研究团队前期进行了一系列基础研究, 证实重组腺相关病毒 2-还原型辅酶 I 脱氢酶 4 (recombinant adeno associated virus 2-NADH dehydrogenase 4, rAAV2-ND4) 能够正常表达于线粒体或注射后进入细胞的线粒体内^[6], 验证了 rAAV2-ND4 玻璃体腔内注射的安全性和有效性, 确定了注射剂量^[7]。在完成前期基础研究后, 本研究团队于 2011—2012 年对 9 例 LHON 患者进行了首次基因治疗临床试验, 随访 36 个月发现 6 例患者视力显著提高, 未见严重并发症发生^[8-9], 初步证实了基因治疗 LHON 的安全性和有效性。此后, 法国和美国的研究团队也分别进行了基因治疗 LHON 的临床试验, 但均出现较严重的眼部并发症^[10-11]。为了进一步扩大样本量以证实基因治疗药物的安全性和有效性, 本团队开展第 2 次基因治疗 LHON 的临床试验, 以期为 rAAV2-ND4 玻璃体腔内注射治疗 LHON 提供方法学和临床疗效评价依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用多中心前瞻性非随机对照临床试验研究设计, 研究团队由十堰市太和医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、武汉大学附属鄂州市中心医院以及阿根廷布宜诺斯艾利斯的佩德罗·拉格莱泽眼科医院临床医生组成, 并于 2017 年 12 月至 2018 年 2 月在十堰市太和医院眼科中心招募线粒体 DNA 11778 位点突变的 LHON 患者 40 例。选择视力较差眼或右眼 (双眼视力相等时) 行 rAAV2-ND4 玻璃体腔内注射作为注射眼组, 对侧眼作为未注射眼组, 每组 40 眼。LHON 诊断标准: (1) 急性或亚急性起病, 无痛性视力下降; (2) 单眼发病或双眼相继发病; (3) 视觉诱发电位提示 P100 波潜伏期延长、振幅降低; (4) 中心视野缺失或色觉障碍; (5) 早期视盘正常或轻度充血、水肿, 视盘旁局部微血管扩张, 无出血、渗出, 晚期视盘颞侧苍白; (6) 基因测序结果符合 LHON 诊断。纳入标准: (1) 符合 LHON 诊断标准, 并且通过基因测序确定为 11778 位点突变, 近 3 个月未经其他治疗, 且视力未提高; (2) 年龄 12~65 岁, 病程 >6 个月且视力稳定; (3) 同意治疗期间不使用其他针对此疾病的药物或治疗方法。排除标准: (1) 合并有糖尿病等慢性疾病, 严重的心血管、脑血管、肝脏、肾脏等原发病, 其他全身神经性疾病者, 心脏病手术后恢复期患者, 有精神障碍的患者, 肿瘤患者; (2) 合并有青光眼等其他影响视力的眼部疾病患者; (3) 近 3 个月内参加其他临床研究的患者; (4) 酗酒、吸烟、吸毒或有药物滥用史、有毒物质接触史者; (5) 孕妇、哺乳期妇女或 12 个月内有计划怀孕者; (6) 术前免疫实验检查结果明显异常者, 如

AAV2 体液免疫反应阳性、CD3/CD8 异常等。40 例患者均双眼发病,其中男 33 例,女 7 例;病程为 7~312 个月,平均(41.30±56.08)个月;年龄为 12~42 岁,平均(20.30±6.39)岁;注射眼和未注射眼平均最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)分别为(1.83±0.47)LogMAR 和(1.75±0.46)LogMAR,差异无统计学意义($t=0.813, P=0.419$);注射眼组和未注射眼组平均基线眼压分别为(17.63±2.56)mmHg 和(17.88±2.64)mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),差异无统计学意义($t=0.430, P=0.669$)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案获得十堰市太和医院伦理委员会批准(批文号:201807)。在充分告知研究内容及手术风险后,所有患者和监护人均自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术方法

手术在手术室进行,患者取平卧位,术眼用盐酸丙美卡因滴眼液点眼 3 次;常规消毒铺巾,做好面部及眼部消毒;术眼用开睑器开睑,体积分数 0.5% 聚维酮碘消毒液冲洗结膜囊,10 s 后用质量分数 0.9% 氯化钠溶液冲洗,洗净消毒液;用 1 ml 注射器吸取 0.05 ml rAAV2-ND4(1×10^{10} vg)(武汉纽福斯生物科技有限公司),沿注射眼顺时针 7:00~8:00 位角膜缘后 4 mm 处进针,缓慢推注药物,拔出针头后无菌棉签按压注射点 2 min;术眼涂抗生素眼膏并包盖,患者平卧 30 min 后返回病房。手术操作均由同一高年资医师进行。

1.2.2 随访及评价指标

术后 1、3、6、12 个月定期检查视力、眼压、眼前节及眼底等。评估患者治疗的有效率,定义为末次随访时视力提高 ≥ 0.3 LogMAR。主要终点指标为视力变化,由同一医生采用两用对数视力表(温州星康医学科技有限公司)检查视力,并转换成 LogMAR 视力;采用 Full Auto Tonometer(日本 Canon 公司)喷气式非接触眼压计测量眼压 3 次,取平均值;采用裂隙灯显微镜检查眼前节情况;采用 CR-2 免扩瞳眼底照相机(日本 Canon 公司)检查眼底。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实接近正态分布,以 mean±SD 表示;计数资料以频数及百分率表示。注射眼组和未注射眼组基因治疗前后 BCVA 和眼压总体比较均采用重复测量两因素方差分析,多重比较采用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗有效率

治疗后,注射眼组视力提高 6 眼,未注射眼组视力提高 4 眼,双眼视力同时提高 13 例。40 例患者中 23 例患者视力提高 ≥ 0.3 LogMAR,有效率为 57.5%。

2.2 各组术眼治疗前后 BCVA 比较

2 个组 BCVA 总体比较差异无统计学意义($F_{\text{组别}} = 0.084, P = 0.772$),治疗前后 BCVA 总体比较差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 34.109, P < 0.01$);治疗后 12 个月 2 个组 BCVA 均较治疗前提高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)(表 1)。

表 1 2 个组治疗前和治疗后 12 个月 BCVA 比较 (mesn±SD, LogMAR)

Table 1 Comparison of BCVA between the two groups before and after 12-month treatment (mesn±SD, LogMAR)

组别	眼数	治疗前后 BCVA	
		治疗前	治疗后 12 个月
未注射眼组	40	1.75±0.46	1.51±0.62 ^a
注射眼组	40	1.83±0.47	1.62±0.58 ^a

注: $F_{\text{组别}} = 0.084, P = 0.772; F_{\text{时间}} = 34.109, P < 0.01$ 。与治疗前比较,^a $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析, LSD- t 检验) BCVA:最佳矫正视力

Note: $F_{\text{group}} = 0.084, P = 0.772; F_{\text{time}} = 34.109, P < 0.01$ 。Compared with pre-treatment,^a $P < 0.01$ (Repeated measurement two-way ANOVA, LSD- t test) BCVA:best corrected visual acuity

2.3 各组术眼治疗前后眼压比较

2 个组术眼治疗前后眼压总体比较差异均无统计学意义($F_{\text{组别}} = 0.557, P = 0.575; F_{\text{时间}} = 2.314, P = 0.106$)(表 2)。

表 2 2 个组治疗前后眼压比较 (mesn±SD, mmHg)

Table 2 Comparison of intraocular pressure between the two groups before and after treatment (mesn±SD, mmHg)

组别	眼数	治疗前后不同时间点眼压		
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 12 个月
未注射眼组	40	17.88±2.64	18.25±2.23	17.93±2.46
注射眼组	40	17.63±2.56	18.55±3.14	17.85±2.51

注: $F_{\text{组别}} = 0.557, P = 0.575; F_{\text{时间}} = 2.314, P = 0.106$ (重复测量两因素方差分析) 1 mmHg=0.133 kPa

Note: $F_{\text{group}} = 0.557, P = 0.575; F_{\text{time}} = 2.314, P = 0.106$ (Repeated measurement two-way ANOVA) 1 mmHg=0.133 kPa

2.4 注射眼并发症发生情况

随访期内,所有患者 rAAV2-ND4 玻璃体腔内注射后均无结膜炎、角膜炎、前房炎症、玻璃体炎症及视网膜脱离出现。2 眼注射治疗后眼压偏高,约为 26 mmHg,使用盐酸卡替洛尔滴眼液点眼,每日 2 次,眼压恢复至正常。

3 讨论

2007 年,美国和英国 3 个研究小组针对 Leber 先天性黑矇成功开展了基因治疗临床试验^[12-13],开启了眼部疾病的基因治疗时代。LHON 的发生是由于 11778 位点突变造成呼吸链上 *ND4* 基因编码的第 340 位氨基酸由精氨酸变为组氨酸所致,导致 *ND4* 蛋白功能异常。基因治疗就是把未突变的 *ND4* 基因转染到患者病变部位的细胞,编码正常的 *ND4* 蛋白,替代患者体内突变的 *ND4* 蛋白的功能。基因治疗是目前治疗 LHON 最有前景的方法,其安全性是首先要保证的问题。由于玻璃体腔内注射 AAV2 载体会诱发机体的免疫排斥反应,从而影响药物效果,本课题组在前期动物实验阶段确定了 AAV2 引起机体免疫反应的时间和峰值及用药方案^[14],从而降低了机体免疫排斥发生的风险。法国 GenSight Biologics 公司和美国 Guy 教授研究团队用 AAV2 作为载体对 LHON 患者进行基因治疗后,均出现不同程度的玻璃体炎症或葡萄膜炎^[10-11]。此后法国 GenSight Biologics 公司证实了眼内炎症反应与 AAV2 载体有关,并提出预防性系统地使用糖皮质激素可以减轻炎症反应^[15]。本研究中所有患者基因治疗前 1 周和治疗后 4 周均应用糖皮质激素,以减少免疫排斥反应的发生机会,术中及术后随访期内均未发生任何严重并发症,证实了基因治疗的安全性。

2011—2012 年,本研究团队首次使用 rAAV2-*ND4* 治疗 9 例 LHON 患者并随访 7 年,有 6 例患者视力显著提高(视力提高 ≥ 0.3 LogMAR),有效率超过 60%^[16]。本研究结果显示,rAAV2-*ND4* 玻璃体腔内注射后有效率达 57.5%,与前期研究结果一致,进一步证实了 LHON 基因治疗的有效性。此外,值得注意的是,2 次基因治疗结果显示,不仅注射眼视力较基线提高,未注射眼视力也出现不同程度的提高。Yu-Wai-Man 等^[17]对 37 例 m. 11778G 突变的 LHON 患者注射眼采用随机分配原则,选择 1 眼进行 rAAV2/2-*ND4* 治疗,在 96 周的随访期间观察到双眼视力的持续改善,结果显示在第 96 周,68%(25/37)的受试者至少有 1 眼的 BCVA 较基线水平有临床相关的恢复,78%(29/37)的受试者双眼视力改善,表明单眼基因治疗可以明显改善双眼视力。造成这种双眼视力提高的机制仍不完全明确。一项非人灵长类动物的研究结果发现,病毒载体 DNA 可从注射眼转移到对侧未注射眼的前节、视网膜和视神经(<https://www.gensight-biologics.com>)。此外,Yang 等^[18]将荧光金注射到鼠一侧眼的玻璃体腔内,2 周后可见荧光金上行到对侧视交叉,经过视交

叉后,部分进入对侧眼的视神经,这为药物单眼注射后双眼视觉功能改善提供了一个合理的解释,但物质转移是通过轴浆运输、轴突再生或其他方式仍不清楚,需要进一步探索。

本研究的优势在于国内缺少基因治疗临床实践的相关报道,仅限于对外文文献的参考和总结,本研究为我国 LHON 的基因治疗提供了临床依据。因本研究未设置正常对照组,而且单眼基因治疗改变的是双眼视功能,故未进行玻璃体腔内注射 rAAV2-*ND4* 治疗的眼不能作为对照组。因此,40 例患者 80 眼均以基因治疗前后的视力变化进行对比分析。本研究的不足之处在于未设置自然病程作为对照组,同时缺少自然病程患者分析。本研究未进行视力提高与未提高患者的相关性影响因素分析,未纳入视野、视神经纤维层厚度和视觉诱发电位等客观检测指标。

本研究结果表明,玻璃体腔内注射 rAAV2-*ND4* 治疗 LHON 是安全、有效的,研究结果为未来 LHON 基因治疗走向临床提供了理论依据。本研究团队将继续对 40 例患者进行长期跟踪随访,观察患者全身情况,并结合视野、视神经纤维层厚度和视觉诱发电位等客观检查资料评价基因治疗后患者视功能的改善情况,探讨基因治疗 LHON 的远期安全性和有效性。

利益冲突 李斌教授为武汉纽福斯生物科技有限公司董事长,是基因药物 rAAV2/2-*ND4* 的发明者;本研究所用基因药物来自武汉纽福斯生物科技有限公司;本研究承担单位为公立三级甲等医院,所有数据均为客观检查获得,研究结果不会受到影响;其余作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mackey DA, Oostra RJ, Rosenberg T, et al. Primary pathogenic mtDNA mutations in multigeneration pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy [J]. *Am J Hum Genet*, 1996, 59(2): 481-485.
- [2] 杨沫, 魏世辉, 徐全刚. Leber 遗传性视神经病变的临床特点 [J]. *眼科*, 2017, 26(5): 343-346. DOI: 10. 13281/j. cnki. issn. 1004-4469. 2017. 05. 012.
Yang M, Wei SH, Xu QG. Clinical features of Leber hereditary optic neuropathy [J]. *Ophthalmol CHN*, 2017, 26(5): 343-346. DOI: 10. 13281/j. cnki. issn. 1004-4469. 2017. 05. 012.
- [3] Mashima Y, Kigasawa K, Wakakura M, et al. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? [J]. *J Neuroophthalmol*, 2000, 20(3): 166-170. DOI: 10. 1097/00041327-200020030-00006.
- [4] Rudolph G, Dimitriadis K, Büchner B, et al. Effects of idebenone on color vision in patients with leber hereditary optic neuropathy [J]. *J Neuroophthalmol*, 2013, 33(1): 30-36. DOI: 10. 1097/WNO. 0b013e318272c643.
- [5] Sadun AA, Chicani CF, Ross-Cisneros FN, et al. Effect of EPI-743 on the clinical course of the mitochondrial disease Leber hereditary optic neuropathy [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(3): 331-338. DOI: 10. 1001/archneurol. 2011. 2972.
- [6] 杨硕, 刘磊, 裴哈, 等. 腺相关病毒 2-*ND4* 基因转染细胞线粒体的研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(8): 693-695. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2014. 08. 15.

- Yang S, Liu L, Pei H, et al. Study on transfection of adeno associated virus 2-*ND4* gene into mitochondria [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32(8): 693-695. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2014. 08. 15.
- [7] Shi H, Gao J, Pei H, et al. Adeno-associated virus-mediated gene delivery of the human ND4 complex I subunit in rabbit eyes [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2012, 40(9): 888-894. DOI: 10. 1111/j. 1442-9071. 2012. 02815. x.
- [8] Wan X, Pei H, Zhao MJ, et al. Efficacy and safety of rAAV2-ND4 treatment for Leber's hereditary optic neuropathy [J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 21587 [2021-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26892229/>. DOI: 10. 1038/srep21587.
- [9] Yang S, Ma SQ, Wan X, et al. Long-term outcomes of gene therapy for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy [J]. EBioMedicine, 2016, 10: 258-268. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2016. 07. 002.
- [10] Vignal C, Uretsky S, Fitoussi S, et al. Safety of rAAV2/2-*ND4* gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy [J]. Ophthalmology, 2018, 125(6): 945-947. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2017. 12. 036.
- [11] Guy J, Feuer WJ, Davis JL, et al. Gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy: low-and medium-dose visual results [J]. Ophthalmology, 2017, 124(11): 1621-1634. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2017. 05. 016.
- [12] Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis [J]. N Engl J Med, 2008, 358(21): 2240-2248. DOI: 10. 1056/NEJMoa0802315.
- [13] 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.
- [14] 高晶, 石慧, 裴哈, 等. AAV2 介导 *ND4* 基因治疗 LHON 不同免疫抑制方案的比较研究 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2013, 42(2): 187-191. DOI: 10. 3870/j. issn. 1672-0741. 2013. 02. 013.
- Gao J, Shi H, Pei H, et al. Comparison of immunosuppressive effects and *ND4* Expression among different immunosuppressive strategies following AAV2-*ND4* gene treatment for leber hereditary optic neuropathy [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2013, 42(2): 187-191. DOI: 10. 3870/j. issn. 1672-0741. 2013. 02. 013.
- [15] 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.
- [16] Yuan J, Zhang Y, Liu H, et al. Seven-year follow-up of gene therapy for Leber's hereditary optic neuropathy [J]. Ophthalmology, 2020, 127(8): 1125-1127. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2020. 02. 023.
- [17] Yu-Wai-Man P, Newman NJ, Carelli V, et al. Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy [J/OL]. Sci Transl Med, 2020, 12(573): eaaz7423 [2021-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298565/>. DOI: 10. 1126/scitranslmed. aaz7423.
- [18] Yang S, He H, Zhu Y, et al. Chemical and material communication between the optic nerves in rats [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2015, 43(8): 742-748. DOI: 10. 1111/ceo. 12547.

(收稿日期: 2021-03-30 修回日期: 2021-06-29)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

读者 · 作者 · 编者

本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引 3~8 个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组,中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取关键词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称,每个关键词之间用“;”分隔。

本刊稿件处理流程

本刊实行以同行审稿为基础的三级审理制度(编辑初审、专家外审、编委会终审)稿件评审。编辑部在稿件审理过程中坚持客观、公平、公正的原则,郑重承诺审稿过程中尊重和保护审稿专家、作者及稿件的私密权。专家审理认为不宜刊用的稿件,编辑部将告知作者专家的审理意见,对稿件处理有不同看法的作者有权向编辑部申请复议,但请写出申请理由和意见。

稿件审理过程中作者可通过“中华医学会杂志社远程稿件管理系统”查询稿件的审理结果。作者如需要采用通知或退稿通知可与编辑部联系。编辑部发给作者修改再版的稿件,如 2 个月没有修回,视为作者自行撤稿。编辑部的各种通知将通过 Email 发出,投稿后和稿件审理期间请作者留意自己的电子信箱。作者自收到采用通知之日起,即视为双方建立合约关系,作者如撤稿必须向编辑部申诉理由并征得编辑部同意。一旦稿件进入编排阶段,作者不应提出自撤稿件,在此期间因一稿两投或强行撤稿而给本刊造成不良影响和/或经济损失者,编辑部有权给以公开曝光、通报并实施经济赔偿,作者自行承担一切责任和后果。

根据《中华人民共和国著作权法》的相关条文,本刊编辑可对待发表的来稿按照编辑规范和专业知进行文字加工、修改和删减,修改后的稿件作者须认真校对核实,修改涉及文章的核心内容时双方应进行沟通并征得作者同意。除了编辑方面的技术加工以外,作者对已经发表论文的全部内容文责自负。稿件编辑流程中编辑退回作者修改的稿件逾期 2 个月不修回者,视作自行撤稿。

(本刊编辑部)