

· 标准与规范 ·

Leber 先天黑矇诊疗的中国专家共识 (2023)

中国眼遗传病诊疗小组 中国眼科遗传联盟

通信作者: 睢瑞芳; 北京协和医院眼科 北京协和医学院 中国医学科学院, 北京 100730;

Email: hrfsui@163.com

【摘要】 Leber 先天性黑矇(LCA)是一种早发的会导致视功能严重损害的遗传性视网膜疾病,具有遗传异质性与表型多样性的特点,并表现出一定的基因型-临床表型相关性,其临床诊断和治疗均面临诸多挑战。一方面,LCA 属于罕见病,发病率低,因此大多数眼科医师对 LCA 的临床表现尚未完全了解,故常常导致误诊或漏诊,延误治疗的最佳时机并影响患者的预后;另一方面,LCA 基因治疗方法已经进入了临床试验阶段并取得了突破性进展,迫切要求广大眼科医师对 LCA 的表现及诊疗知识有更深入的认识,以便为患者提供治疗机会,改善患者的生活质量。目前由于国内眼科医师对 LCA 基本概念的欠缺而限制了对该病诊断和治疗方法的临床应用,中国眼科遗传联盟组织有关专家成立专家共识讨论小组,充分收集眼科医师在 LCA 诊疗过程中存在的主要问题,在认真复习国内外相关重要文献的基础上,结合专家组成员在相关临床研究和基础研究的成果以及临床实践经验,针对 LCA 的临床表现、诊断与鉴别诊断、基因检测策略以及治疗方案等问题撰写了《Leber 先天黑矇诊疗的中国专家共识(2023)》,以指导中国广大眼科临床医师的医疗实践。

【关键词】 Leber 先天性黑矇; 早发严重型视网膜色素变性; 基因治疗; 基因型; 临床表型; 专家共识

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-1-003-202-01); 北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(LY22B1020003373)

国际实践指南注册: <http://www.guidelines-registry.cn/>, PREPARE-2023CN193

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230523-00188

Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of Leber congenital amaurosis (2023)

Chinese Hereditary Ocular Disease Diagnosis and Treatment Group, Chinese Hereditary Ocular Disease Alliance

Corresponding author: Sui Ruifang; Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; Email: hrfsui@163.com

[Abstract] Leber congenital amaurosis (LCA) is a group of early-onset hereditary retinal dystrophies characterized by genetic and phenotypic heterogeneity. LCA can cause severe visual impairment and shows a certain genotype-phenotype correlation, and its diagnosis and treatment face many challenges. On one hand, because LCA is a rare disease, most ophthalmologists are not familiar with its clinical manifestations, and misdiagnosis is very common. On the other hand, some clinical trials of gene therapy for LCA have been initiated, and breakthroughs have been achieved, requiring ophthalmologists to have a deeper understanding of the disease in order to make treatment available to more patients. Due to the lack of basic knowledge about LCA, the diagnosis and treatment methods for LCA are not widely used in China. The Chinese Hereditary Ocular Disease Alliance has organized relevant experts to form an expert consensus group, to fully collect the major challenges faced by ophthalmologists in diagnosing and treating LCA. Based on a careful review of relevant important literature at home and abroad, the achievements of the expert group members in relevant clinical and basic research, as well as their clinical practice experience, the Chinese Expert Consensus on the clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis, gene testing strategies, and treatment plans of LCA was completed to guide the medical practice of ophthalmologists in China.

[Key words] Leber congenital amaurosis; Early-onset severe retinitis pigmentosa; Gene therapy; Genotype; Phenotype; Expert consensus

Fund program: Chinese Academy of Medical Sciences, Medical and Health Science and Technology Innovation Project (2021-I2M-1-003-202-01); Peking Union Medical College Hospital & Central High-level

Hospital Special Project of Clinical Scientific Research (LY22B1020003373)

International Practice Guidelines register: <http://www.guidelines-registry.cn>, PREPARE-2023CN193

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230523-00188

1 《Leber 先天黑矇诊疗的中国专家共识(2023)》制定背景及方法

Leber 先天性黑矇 (Leber congenital amaurosis, LCA) 是一种非常罕见的、具有严重致盲性的遗传性视网膜疾病。患者发病年龄早,且疾病对视功能的损害非常严重,给患者的视觉质量和生活质量造成极大影响。LCA 具有非常显著的遗传异质性和临床异质性,即具有相同致病基因的患者其临床表型的差异可以很显著,而有些临床表现相似的患者其致病基因却完全不同^[1],故给 LCA 的临床诊断、鉴别诊断和基因治疗方案选择带来很大挑战。

LCA 是首个进行基因治疗临床试验的眼科疾病,为这种既往认为不可逆致盲眼病患者带来了复明的希望,而准确的临床和基因诊断是精准进行基因治疗的基础。目前中国关于 LCA 诊疗的相关研究报道主要是病例报告和横断面研究结果,尚无针对我国 LCA 患者的诊疗规范,难以全面反映本病的特点和诊治要点,为 LCA 遗传学治疗的质量评价带来很大困难。如果临床医师对 LCA 临床表型特点认识不够,对该病基因诊断方法不了解,对诊断流程的知识欠缺,对遗传咨询方法学缺乏正确认识,对该病未来基因治疗方向和方法缺乏了解,则将给患者的医疗决策带来错误的指导,并且限制了我国在相关疾病遗传学诊疗和优生方面的深入科学研究。

鉴于目前我国临床医师对 LCA 的认知不足、诊断流程不规范、临床诊断及基因诊断误诊率高等问题,北京协和医院睢瑞芳教授组织成立了《Leber 先天黑矇诊疗的中国专家共识(2023)》(简称《共识》)专家组,专家组成员由中国眼遗传病诊疗小组、中国眼科遗传联盟成员以及长期从事眼底病基础和临床研究的专家组成。目前关于 LCA 的诊疗,国内外尚无高等级循证证据的推荐意见。《共识》专家组在国内医疗机构进行广泛信息调查,从临床医师中收集 LCA 临床和基因诊疗中存在的困惑、疑难问题和瓶颈问题等,在检索和复习国内外相关研究文献、收集专家组成员的临床和基础研究成果的基础上,结合我国的临床实践,经专家组认真讨论将收集的意见凝练成 LCA 基本概念、临床表型特点及遗传学特点、常见致病基因、致病基因检测策略、诊断及鉴别诊断、治疗策略和预后以及临床咨询

要点等科学问题,采用德尔菲法制定本专家共识。《共识》制定前由执笔专家撰写计划书(国际实践指南网平台可获得)并进行国际实践指南网注册(<http://www.guidelines-registry.cn/>)。专家组执笔成员在初步共识基础上撰写推荐意见,并将专家意见以电子邮件形式转发给各位成员,专家成员以背靠背的形式对推荐意见提出修改说明,根据国内外文献和核心组专家成员的临床经验对意见进行归纳整理。《共识》制定过程中充分注意专家遴选的专业性、与《共识》推荐意见相关知识的准确性和可靠性、专家对各条意见提出的独立性等。本共识自 2022 年 7 月开始,经过各位专家 3 轮背对背提出意见及充分讨论,历时 10 个月,最终形成本《共识》,旨在提升中国临床医师对 LCA 的认知能力和诊断水平,做到该病诊断的标准化,并且普及该病的基因治疗知识和遗传咨询知识。

2 LCA 的致病基因及基因检测要点

根据国内外的研究发现,目前已确定了 27 个基因(<https://web.sph.uth.edu/RetNet/home.htm>)与 LCA 发病相关,其中 25 个为常染色体隐性遗传相关基因,3 个为常染色体显性遗传相关基因,仅 *CRX* 基因为既可隐性遗传,也可显性遗传基因(表 1)。上述这些基因变异共能解释 70%~80% LCA 的发病机制和现象^[2],其中部分基因变异同时可导致其他表型的遗传性视网膜变性[如视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP)]^[3]。中国 LCA 患者常见的致病基因分别为 *CEP290*、*GUCY2D*、*CRB1*、*RPGRI1* 和 *RDH12*^[2,4-5],这些基因编码的蛋白涉及视网膜光电信号的传导过程、维生素 A 代谢循环、鸟嘌呤的合成、视网膜光感受器细胞的分化和发育、蛋白转运和正常分布、光感受器纤毛转运过程和外节盘的吞噬作用等。专家组强烈推荐临床医师应充分了解与 LCA 发病相关的、相对常见的基因,并在患者的基因检测选择中进行参考(表 1)。

2.1 与 LCA 发病有关的常见常染色体隐性遗传的基因及其致病机制

涉及视网膜光电信号传导的基因包括 *AIPL1* 和 *GUCY2D* 等。芳香烃受体样蛋白 1 (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein-like 1, *AIPL1*) 表达于视锥细胞和视杆细胞,在蛋白质法尼基化 (farnesylation) 中起重要作用,是泛素样蛋白 1 负调控因子 (negativeregulator

of ubiquitin-like proteins 1, NUB1)、热休克蛋白(heat shock protein, Hsp) 70、Hsp90 和光感受器特异性磷酸二酯酶(phosphodiesterase 6 subunit beta, PDE6 β)的分子伴侣,在光感受器细胞的生存及发育过程中起重要作用^[6-7]。鸟苷酸环化酶 2D(guanylate cyclase 2D, GUCY2D)基因编码鸟苷酸环化酶,以跨膜蛋白的形式存在于光感受器细胞外节,可催化 GTP 转变为 cGMP,使 cGMP 门控离子通道开放, Ca²⁺、Na⁺ 细胞内流,这是光照射后恢复暗态的必要过程。

表 1 与 LCA 相关的已知致病基因

分类	基因
LCA 常染色隐性遗传有关	<i>AIP1, CABP4, CCT2, CEP290, CLUAP1, CRB1, CRX, DTHD1, GDF6, GUCY2D, IFT140, IQCB1, KCNJ13, LCA5, LRAT, NMNAT1, PRPH2, RD3, RDH12, RPE65, RPGRIP1, SPATA7, TULP1, TUBB4B, IFT52</i>
LCA 常染色显性遗传有关	<i>CRX, IMPDH1, OTX2</i>
可合并全身系统性异常的 LCA 基因	<i>CEP290, IQCB1, TUBB4B, IFT140, GDF6, TULP1, RPGRIP1</i>

涉及维生素 A 循环的基因包括 *RDH12*、*LRAT* 和 *RPE65* 等。视黄醇脱氢酶 12(retinol dehydrogenase 12, RDH12)是光感受器特异的脱氢酶,参与全反视黄醇和顺式视黄醇转化。在视锥细胞视色素的再生过程中, RDH12 是 11-顺式视黄醇转化为 11-顺式视黄醛的关键酶。*RDH12* 基因变异会导致 RDH12 蛋白表达减少,活性降低,影响 11-顺式视黄醛的合成,导致早发性或进行性视网膜退化性变。卵磷脂视黄醇酰基转移酶(lecithin retinol acyltransferase, LRAT)可催化视黄酯的合成,并从循环中获得视黄醛储存于肝星状细胞以及视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)中^[8]。LRAT 位于内质网上,具有一个单跨膜拓扑结构, N 端位于胞质内、C 端位于腔内^[9]。RPE 特异性 65 蛋白(retinal pigment epithelium specific protein 65, RPE65)是一种 RPE 的特异蛋白^[10],是催化全反视黄酯转变成 11-顺视黄醇的异构酶之一,后者再经过一系列代谢转变成视紫红质,参与光信号的传导过程, *RPE65* 基因变异可导致视网膜中视紫红质含量降低。

涉及视网膜光感受器细胞分化和发育的基因包括 *CRB1* 等。Crumbs 同系物 1 蛋白(Crumbs homologue 1, CRB1)与果蝇 Crumbs 蛋白同源,后者参与光感受器细胞间黏着小带的整合和细胞柱状形态的构成,其缺失可导致果蝇视网膜感杆(相当于脊椎动物光感受器细胞)柱状结构不再延长。*CRB1* 主要表达于脑和视网膜组织中,该基因的变异会导致多种视网膜退化性疾病,不同的表型取决于 *CRB1* 的残余功能,以及光感受

器细胞与 Müller 细胞之间的黏合程度。

涉及光感受器连接纤毛转运过程的基因包括 *TULP1*、*RPGRIP1*、*CEP290*、*CCT2* 以及 *IFT52* 等。Tubby 样蛋白 1(Tubby-like protein 1, *TULP1*)基因主要表达在光感受器细胞^[11],光感受器内节表达量最为丰富^[12]。*TULP1* 蛋白对于视紫红质在光感受器内外节之间的转运中发挥重要作用,在视网膜的分化中也起到一定作用^[13]。视网膜色素变性 GTP 酶调节因子相互作用蛋白 1 (retinitis pigmentosa GTPase regulator

interacting protein 1, *RPGRIP1*)是一种光感受器特异性蛋白,位于光感受器细胞间的连接纤毛上,将视网膜色素变性 GTP 调节酶(retinitis pigmentosa GTPase regulator, *RPGR*)蛋白固定于纤毛上,参与调节纤毛间的蛋白质转运以及感光细胞外节盘膜的脱落与更新。*RPGRIP1* 基因变异可

导致 *RPGR* 蛋白功能异常,影响光感受器细胞外节盘状结构的形成。中心体蛋白 290 (centrosome protein 290, *CEP290*)基因编码一种中心体蛋白,相对分子质量 290 000。*CEP290* 蛋白位于分裂细胞的中心体,还位于某些细胞纤毛结构的基底部,如光感受器内外节的连接纤毛^[14],同时也是 Joubert 综合征、Meckel-Gruber 综合征及 Bardet-Biedl 综合征的致病基因。人含 TCP1 伴侣蛋白亚基 2(chaperonin containing TCP1 subunit 2, *CCT2*)基因影响光感受器连接纤毛转运过程,引起细胞增生活性降低^[15]。鞭毛内转运蛋白 52 (intraflagellar transport 52, *IFT52*)基因是导致骨骼纤毛病的基因,2018 年一项研究在一个典型 LCA 临床表型的患者中检测到 *IFT52* 基因的致病变异^[16], *IFT52* 基因变异影响光感受器连接纤毛组装和稳定性。

上述与 LCA 发病有关的常见常染色体隐性遗传的基因及其致病机制是目前国内外基础研究成果,是 LCA 基因治疗的知识基础,建议临床医生关注相关研究进展。

2.2 与 LCA 发病有关的常染色体显性遗传的基因及其致病机制

基础研究结果表明,常染色体显性遗传性 LCA 相关致病基因包括 *CRX*、*OTX2* 和 *IMPDH1*。锥杆细胞同源盒(cone-rod homeobox, *CRX*)属于高度保守的果蝇基因相关(*otx*)家族,编码一个相对分子质量 32 000 的同源盒转录因子。*CRX* 基因特异表达在视网膜组织中,在光感受器细胞的分化和发育中起重要作用,参

与光感受器细胞外节的延伸和光传导通路,通过编码视网膜神经上皮层亮氨酸拉链子(neural retina leucine zipper, NRL)加强其他光感受器细胞特异性基因表达和视紫红质的转录。正畸同源盒 2 基因(orthodenticle homeobox 2, OTX2)是一种同源盒基因,在视网膜光感受器发育中起着关键作用。OTX2 蛋白在双极细胞和视网膜神经节细胞中有表达,OTX2 与 CRX 的产物之间存在关联,而这些产物参与眼部发育的各个阶段并发挥重要作用^[17]。肌苷 5'-磷酸脱氢酶 1(inosine-5'-monophosphate dehydrogenase, IMPDH1)形成同源四聚体,并通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的还原作用将肌苷 5'-磷酸(inosine-5'-monophosphate, IMP)氧化为黄嘌呤-5'-单磷酸而成为催化鸟嘌呤合成的限速步骤。

上述常染色体显性遗传性 LCA 致病基因的致病机制主要是近年来相关疾病的基础研究证据。

2.3 LCA 基因检测要点

中国眼遗传病诊疗小组曾在 2018 年发表了《眼遗传病基因诊断方法专家共识》^[18],结合其中关于 LCA 的检测策略以及《共识》专家的临床实践,本专家组对 LCA 的基因检测方案提出如下建议:(1)靶基因捕获测序设计并构建含有上述 LCA 致病基因及其他可疑致病基因,或鉴别诊断相关基因的靶基因捕获芯片进行检测。(2)对于靶基因捕获测序阴性的患者可采用全外显子组或全基因组测序方法,对于只发现了一个等位基因变异的患者(隐性遗传的基因)需要关注是否存在致病的深内含子突变。(3)部分 LCA 患者伴有全身其他系统症状时,可首选全外显子组测序检测。

3 LCA 的表型特点

3.1 LCA 的临床表型特点

LCA 由德国眼科医生 Theodor Leber 在 1869 年命名^[19],可分为仅表现为遗传性视网膜变性(孤立型)及合并眼部其他疾病或全身其他系统异常的综合征型。LCA 主要特点包括:在出生时或出生不久即有严重的视力丧失,可伴有眼球震颤、瞳孔反射迟钝、畏光或夜盲等表现,视网膜电图(electroretinogram, ERG)表现为各波记录不到或者严重降低,LCA 一般在患儿出生后 6 个月内发病,通常由家长发现患儿眼球震颤、不能注视及斜视前来就诊^[20]。

LCA 的表型具有多样性,多数患者的视力低于 0.1,严重者可以无光感。总体来说,约 70% 的 LCA 患者视力相对稳定,仅小部分患者的视力会下降^[1]。LCA 的眼底表现多样,检眼镜下有的患者无明显异常,有的患者则表现为广泛视网膜萎缩、色素沉积、变

动,表现类似于 RP。也有患者表现为黄斑缺损样外观、白色点状病变、大理石样眼底,或缙钱样色素广泛沉积等。

多数 LCA 患者存在屈光不正,罹患高度远视的比例较高^[21],与 LCA 患者眼球的正视化过程受到抑制、致病基因的功能以及眼球发育迟滞有关。眼窝深陷、指眼征及圆锥角膜是 LCA 患者的重要体征。指眼征为用手指使劲反复按压眼球,其具体的分子机制尚未阐明,可能与此动作产生的幻视及闪光感使患者得到安全感有关。这种持续推压眼的现象会导致眶脂肪萎缩,进而引起眼窝凹陷。

部分 LCA 的患者合并圆锥角膜,表现为非炎症性退行性角膜变薄及隆起,导致视力进一步下降,其具体病因仍不明确,可能与遗传因素、对角膜的揉擦(指眼征)、毒性因素(视网膜细胞死亡)等有关。圆锥角膜的病理机制是由于 Bowman 膜的溶解所致,有研究发现相应酶的活性增强。合并圆锥角膜的 LCA 患者也常伴发白内障^[22],可能与遗传、环境和毒性因素有关,视力会进一步下降。

LCA 临床特点的相关病理机制仍待进一步研究,临床医生应关注 LCA 患者特有的临床表现,作为临床诊断的考量之一。

3.2 LCA 的诊断标准和鉴别诊断

LCA 诊断标准^[23]:(1)患者 6 月龄前出现严重视力低下或盲,可伴有眼球震颤、指眼征、黑矜瞳孔等;(2)ERG 各波形记录不到或严重降低;(3)不伴有或伴有其他眼部或其他系统的先天发育异常。LCA 临床上容易被误诊的疾病包括眼型白化病(ocular albinism, OA)、全色盲(achromatopsia, ACHM)、视神经发育不良(optic nerve hypoplasia, ONH)和先天性静止性夜盲(congenital stationary night blindness, CSNB)等,应注意进行鉴别。(1)OA 是一种非进行性的 X 连锁视网膜退行性疾病,患者在出生后不久即表现为视力低下和眼球震颤。OA 的临床表现还包括眼部的色素脱失、黄斑中心凹发育不良和视交叉纤维过度交叉,致病基因为 *GPR143*。OA 可以通过 ERG 与 LCA 鉴别,OA 的患者 ERG 基本正常,而且患儿母亲的眼底自发荧光检查可见泥浆泼溅样改变,也提示为 X 性连锁遗传方式。(2)ACHM 是一种静止性视网膜病变,患者视力低下,但多数能达 0.1,患者存在畏光和色觉异常,但眼底无明显异常表现,光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)显示黄斑中心凹处椭圆体带不连续^[24],可伴有眼球震颤。如不进行 ERG 或基因检测,婴幼儿期 ACHM 与 LCA 难以鉴别。

ACHM 属于视网膜功能异常, ERG 表现为反映视锥系统功能的波形记录不到或者严重下降^[25], 而视杆系统功能正常。(3) ONH 是儿童视力低下的重要原因, 主要病理机制是视网膜神经节细胞轴突的萎缩变性。该病相对常见, 表现为先天视力低下、眼球震颤、视盘小、视盘发出的血管较迂曲, 部分患者可合并胼胝体和/或透明隔异常, 眼底检查除视盘异常外, 其他部位眼底正常。大部分 ONH 患者 ERG 波形正常^[26], 可与 LCA 鉴别。(4) CSNB 是一种罕见的非进展性视网膜疾病, 表现为夜盲、视力下降、屈光不正及眼球震颤。CSNB 有常染色显性遗传、常染色隐性遗传及 X 连锁遗传 3 种遗传方式。CSNB 是光感受器细胞与双极细胞之间的传导障碍性眼病, 部分临床表现与 LCA 相似, 包括眼球震颤和视力异常等, ERG 有助于鉴别诊断^[27]。CSNB 的 ERG 特征为在暗视 3.0/10.0 刺激下选择性 b 波振幅下降(负波形)以及 OPs 组数减少。

本专家组推荐眼科医生应掌握 LCA 疾病的重要特点, 并重视临床视觉电生理检查在不同的儿童遗传性眼病诊断和鉴别诊断中的重要价值和作用, 了解各种视觉电生理检查的步骤以及结果的正确解读方法。LCA 的临床诊断标准强调了其特异性的特征, 其发病史、ERG 检查和特有的表现是诊断 LCA 的重要考量。此外, ERG 在 LCA 的诊断和鉴别诊断中起着重要作用, 是诊断和鉴别诊断的首选辅助诊断方法。

3.3 LCA 患者视网膜的结构与功能

在临床实践中, ERG 检查是视网膜三级神经元功能评估的主要工具, 而 OCT 则是视网膜断层结构评估的主要方法。(1) LCA 患者的 ERG 为各波记录不到或严重降低, 提示患者视网膜功能的严重受损。不同患者视网膜细胞类型的受累程度有一定差异, 一项横断面研究结果表明, *GUCY2D* 基因变异的患者 ERG 检查发现视锥功能受损更为严重^[28], 一项病例对照研究结果显示, *AIPL1* 基因变异的患者视杆细胞功能受损更严重^[29]。(2) 患者眼底自发荧光可以评估 RPE 层的受累状态, LCA 患者的表现差异较大。Lorenz 等^[30]发现, *RPE65* 基因变异的 LCA 患者视网膜自发荧光减弱甚至无荧光, 而 *GUCY2D* 基因变异者眼底自发荧光检查则基本正常。(3) OCT 在 LCA 患者视网膜断层结构变化的诊断和评估中非常重要, 能够评估患者视网膜结构的受累程度。例如, 一项病例对照研究显示 *CRB1* 基因变异的患者 OCT 表现为视网膜厚度增加且缺少正常的层次分布规律, 中心凹厚度变薄^[31]。有病

例报告显示, *RPGRIP1* 基因变异的 LCA 患者中心凹厚度正常, 但中心凹以外区域视网膜厚度变薄^[32]。睢瑞芳等^[33]的一项横断面研究表明, *RDH12* 基因变异的 LCA 患者 OCT 可以表现为眼球壁后凹陷合并视网膜脉络膜严重萎缩, 也可表现为单纯视网膜外层组织萎缩变薄。上述研究证据说明, 不同基因变异导致的 LCA 视网膜细胞类型功能受损程度不同, 视网膜断层结构表现也有所不同, ERG 和 OCT 检查对于不同基因变异 LCA 的鉴别诊断、视网膜功能/结构变化及其损害程度的评估发挥重要作用, 因此专家组推荐 ERG 和 OCT 检查应作为 LCA 患者的常规检查。

4 LCA 基因型与临床表型的相关性

LCA 患者具有明显的临床和遗传异质性, 表现为即使同样基因型患者的临床表现也可不同, 另外不同基因型的表型之间也会有所交叉。然而, 某些基因变异引起的 LCA 还是表现出了一定的基因型-临床表型相关性。确定患者的临床表型与基因型的相关性使医生能够根据患者的临床表现尽快确定致病基因和治疗的时间窗, 增加致病基因诊断的准确性。一些研究证据为临床医生了解患者基因型与临床表型之间的关系提供了参考依据。专家组推荐眼科临床工作者充分了解下列研究结果, 不断提高相关疾病临床诊断的敏感性, 并进行进一步研究。

4.1 *AIPL1* 基因变异

AIPL1 基因变异约占 LCA 患者的 5.3%^[4], *AIPL1* 基因型患者多存在黄斑区金箔样反光, 视网膜伴有不同程度色素沉积, 而且年龄越大色素沉积越密集, 形态可为椒盐样或骨细胞样。这些患者 OCT 影像表现为黄斑中心凹扩大, 视网膜神经上皮层变薄, 视网膜各层次欠清, 椭圆体带完全消失(图 1), ERG 各波均记录不到; 但也有报道表明, 在 2~3 岁的 LCA 患者中视锥细胞和视杆细胞仍存在一定的功能^[2-3]。此基因型的 LCA 患者常发病较早, 且视力、黄斑病变和视网膜色素沉积的程度随年龄增长逐渐加重^[2,4]。

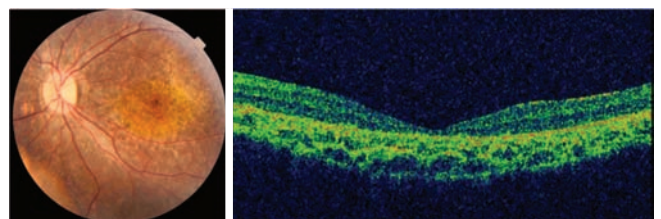


图 1 *AIPL1* 基因型(c. 152A>G, p. Asp51Gly; c. 733_735delGAG, p. 245delGlu) LCA 患者眼底表现 眼底照相可见眼底散在椒盐样色素改变, 黄斑区呈金箔样反光; OCT 影像显示黄斑中心凹扩大, 视网膜神经上皮层变薄, 各层次结构不清, 椭圆体带消失

4.2 GUCY2D 基因变异

GUCY2D 基因变异约占 LCA 患者的 11.7%^[4], 患者常合并眼球震颤和畏光。此基因型的 LCA 患者视力损害严重, 可合并眼窝凹陷、指眼征、斜视、瞳孔对光反射迟钝等体征。虽然患者的视力均严重受损, 但是眼底表现均无明显异常, 无明显的视网膜色素沉积^[34]。OCT 表现为视网膜神经上皮层变薄, 各层次结构尚清, 椭圆体带信号减弱(图 2)。也有研究报道 *GUCY2D* 基因型的 LCA 患者眼底可有散在的椒盐样色素分布^[35]。*GUCY2D* 基因型的患者视网膜结构与视功能损害程度不一致, 而且随年龄的增长其视网膜结构变化不明显。因 *GUCY2D* 基因型的 LCA 患者眼底表现大致正常, 临床上更容易误诊, ERG 是协助诊断的重要方法。专家组强烈推荐, 对拟诊 LCA 的患者不应忽视 ERG 检查。

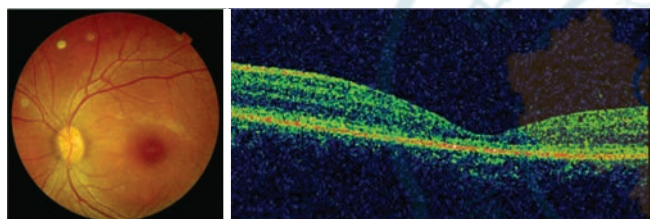


图 2 *GUCY2D* 基因型 (c. 835G>A, p. Asp279Asn; c. 3166C>G, Leu1056Val) LCA 患者眼底表现 眼底照相显示眼底大致正常; OCT 显示中心凹视网膜神经纤维层明显变薄, 椭圆体带信号减弱且不连续

4.3 RDH12 基因变异

RDH12 基因型的患者常于 2~4 岁发病, 多数在儿童时期能保持一定视力, 病情呈进行性进展, 多在 30 岁之前视力显著受损, 这种进行性的视力下降可能缘于 *RDH12* 在视循环中动态的累积作用^[36]。患者常伴有眼球震颤、斜视、晶状体后囊下混浊等, 屈光状态为轻度到高度远视。多数患者合并视网膜色素沉积, 以骨细胞样色素为主, 色素较为浓密。睢瑞芳等^[33] 在一项横断面研究中将该类患者黄斑形态分为两种表现型: (1) 检眼镜下或眼底照相可见黄斑区花斑样缺损及大量骨细胞样色素沉积, OCT 表现为黄斑大凹陷, 视网膜神经上皮层萎缩, 正常层次的结构消失, RPE 反射不连续甚至缺失(图 3), 此种表现约占 60%。(2) 黄斑区萎缩、色素紊乱, 合并骨细胞样或不规则色素沉积; OCT 影像表现为中心凹扩大、神经上皮层变薄、层次模糊, 椭圆体带消失, 此种表现约占 40%。

4.4 RPE65 基因变异

RPE65 等位基因变异者占 LCA 患者的 6.0%^[4]。

患者自幼视力差, 一半患者有夜盲主诉, 可有眼球震颤、斜视、晶状体后囊下混浊等表现。有研究报道多数 *RPE65* 基因型的 LCA 患者在一定时间内(8~12 年)能维持一定的视功能^[35], 也有研究报道此类患者在早期视力还可有一定的提高^[37]。患者的眼底表现缺乏特异性, 但与年龄有一定相关性。OCT 表现为中心凹变浅、神经上皮变薄、层次不清、椭圆体带消失等征象(图 4)。有报道认为 *RPE65* 基因变异的患者视网膜能保持相对较好的结构, 厚度正常^[35], 但是也有视网膜层次结构不清、变薄的报道^[38]。ERG 表现为各波记录不到或严重降低, 考虑此基因型患者会随年龄增长而呈现出视网膜进行性萎缩、结构紊乱以及椭圆体带信号消失等问题。

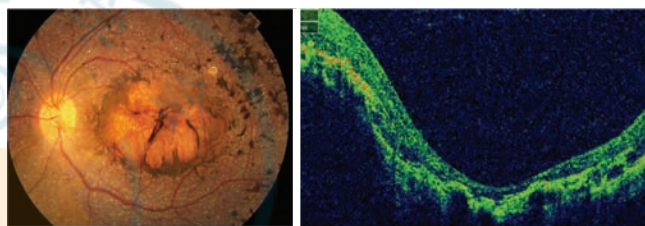


图 3 *RDH12* 基因型 (c. 437T>A, p. Val146Asp; c. IVS2-1G>A) LCA 患者眼底表现 眼底照相显示黄斑花瓣样缺损, 暴露出脉络膜大血管及巩膜, 萎缩区周边视网膜可见大量骨细胞样色素及黄色小点; OCT 显示黄斑凹陷、神经上皮层萎缩、无正常层次结构、RPE 不连续等表现

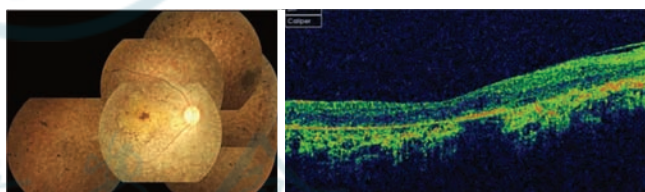


图 4 *RPE65* 基因型 (c. 200T>G, p. Leu67Arg; c. 434C>A, p. Ala145Asp) LCA 患者眼底表现 眼底照相显示中周部视网膜聚集的椒盐样色素改变, 散在骨细胞样色素沉积, 黄斑区视网膜萎缩, 呈金箔样反光; OCT 表现为中心凹变浅, 可见视网膜神经上皮层变薄, 层次结构不清, 椭圆体带层消失

4.5 CRB1 基因变异

CRB1 基因变异占 LCA 患者 9.9%^[4]。患者视力损害明显, 常伴有眼球震颤、指眼征、斜视、眼窝凹陷、对光反射迟钝、视网膜血管纤细等。患眼呈中高度远视, 眼轴偏短。文献报道 *CRB1* 基因型的患者眼底表现多样^[35], 有的患者存在黄斑缺损样改变, 可伴有色素沉积(小黄点、缙钱样、圆形色素等)(图 5); 有的患者可见黄斑区视网膜萎缩和色素紊乱, 合并各种类型的色素沉积。*CRB1* 基因型患者的 OCT 表现为中心凹加深扩大, 视网膜神经上皮中央变薄等,

但是旁中心凹区域往往增厚,层次结构模糊,椭圆体带消失^[31]。

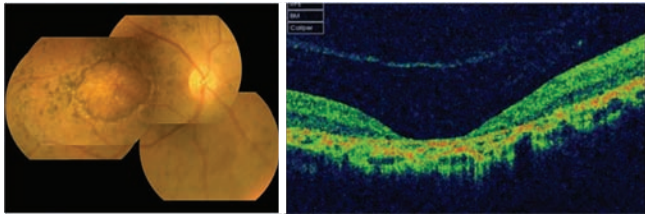


图5 *CRBI* 基因型(纯合突变:c. 1756C>T, p. Arg526Term) LCA患者眼底表现 眼底照相表现为黄斑缺损样改变,有色素包绕,可见视网膜广泛的圆形色素分布;OCT表现为中心凹加深扩大,视网膜神经上皮中央变薄

4.6 *CRX* 基因变异

CRX 基因变异的 LCA 患者多为常染色体显性遗传,其占 LCA 患者的 1%~2%^[4],而且所有报道的基因变异均为移码突变,影响下游的同源结构域蛋白。患者视力差,视力可呈进行性下降,同时可合并指眼征、眼球震颤、视网膜血管变细等征象。*CRX* 基因变异相关的黄斑萎缩在文献中多有报道^[39],可合并椒盐样或不规则色素沉积。OCT 表现为中心凹变浅,视网膜神经上皮层变薄,层次结构不清,椭圆体带消失(图 6)。此基因型的 LCA 患者发病较早,病情较重,且视力、黄斑病变和视网膜色素沉积病变程度随年龄增长逐渐加重。

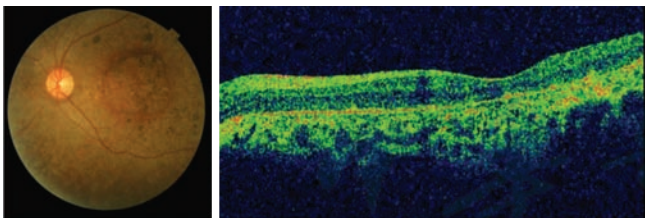


图6 *CRX* 基因型(杂合突变:c. 421delT, p. Ser141Pro fsX46) LCA患者眼底表现 眼底照相可见视网膜血管变细,视网膜散在圆形及不规则色素,黄斑区视网膜萎缩并有色素包绕;OCT表现为黄斑中心凹变浅,视网膜神经上皮层变薄,层次结构不清,椭圆体带层消失

5 LCA 临床和基因诊断流程的专家建议

LCA 具有基因变异多样性及临床表型的多样性,因此需要充分利用和有效选择相关检查设备或项目对患者病情进行分析,对基因型与临床表型之间关系的深刻了解有助于本病的确诊和治疗方案的正确选择。根据患者的视功能情况和配合情况,本共识专家组根据国内外文献研究证据,结合核心组专家成员的临床实践提出专家建议,推荐的临床检查包括:(1)最佳矫正视力;(2)验光;(3)ERG;(4)眼底照相;(5)自发荧

光;(6) OCT;(7)视野检查;(8)基因检测等。诊断及鉴别诊断过程应遵循下列流程(图 7)。

6 LCA 的治疗方案与预后评估

关于 LCA 的治疗,目前多局限于并发症的处理,如白内障、圆锥角膜、黄斑囊样水肿等,一篇综述性文献中提到不建议患者额外补充维生素 A、矿物质或者氨基酸类的营养品^[40]。曾有研究表明紫外线照射会导致视网膜的氧化应激反应,而且有些基因型(如 *GUCY2D*) LCA 患者的畏光症状非常明显,因此户外光线的防护也是必要的^[41]。另外,矫正屈光不正、佩戴低视力助视器、接受一些教育工作方面的指导建议对缓解患者症状,改善患者的生活质量有一定的帮助。对于婴儿时期就视力严重低下的患者,其语言、行为以及社交能力发育方面都会受到影响,因此有时候需要多学科的合作指导。目前 LCA 患者在有效治疗广泛开展之前,绝大多数患者的预后较差,在孩童时期即成为法定盲人。

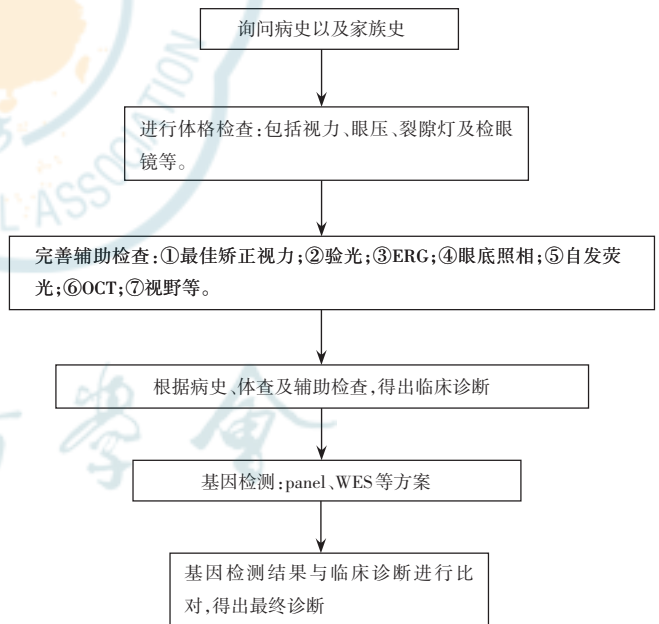


图7 LCA 诊断及鉴别诊断过程流程图

目前各种新技术在 LCA 治疗方面的探索研究也进入了新时代。因 LCA 属于罕见病,存在致病基因多、发病机制复杂、患者临床异质性大等问题,患者年龄与病情严重程度并不直接相关,个体差异非常明显。因此大规模的队列研究往往需要多中心协作,耗费高,难度大,而且治疗时间窗的选择、入选标准的确定都比较困难。目前主要的治疗研究方向包括基因治疗(基因替代、基因编辑等)以及药物治疗等,建议临床医生

建立多中心协作意识和有效转诊流程,集中优势资源,以便采用有效治疗方案对患者进行及时诊治。

6.1 基因治疗

针对大部分隐性遗传性视网膜疾病的基因治疗策略主要是基因替代疗法,例如针对 *RPE65* 基因变异的 LUXTURNA[®] 就是运用重组腺相关病毒 2 (recombinant adeno-associated virus 2, rAAV2) 携带 *RPE65* 基因进行视网膜下腔注射,使 RPE 细胞表达有功能的 RPE65 蛋白。Luxturna 是目前唯一获批在美国以及欧洲上市的针对遗传性视网膜变性的基因治疗药物,此临床试验招募了 20 名 3 岁以上的 LCA 患者,双眼先后接受了 AAV2 载体介导的基因治疗(间隔 6~18 d),主要观察终点是治疗一年后在多种光照度下的行为能力测试^[42]。结果显示治疗安全有效,治疗组与对照组之间疗效有显著差别,没有严重的并发症。除了 *RPE65* 基因变异相关 LCA,目前还有 *GUCY2D* 相关 LCA 的 I/II 期临床试验(NCT03920007)、*AIP1* 相关 LCA 的基因治疗试验等正在进行^[43],目前结果尚未报道。

基因治疗还存在很多难以解决的问题和挑战,如治疗时机的选择、患者入选标准、基因载体的安全性和转染效率等,治疗后的远期效果等还需要研究者不懈的努力和探索。建议眼科医师及研究者密切关注相关研究的进展,以便为 LCA 患者的治疗提供合理化建议。

6.2 药物治疗

视循环的调节物用于治疗 LCA 的研究在过去十年中也有进步和发展,其主要目标是清除各种视黄醛衍生物的堆积以及补充必要的视循环中间物^[44]。在 *RPE65* 和 *LRAT* 基因变异相关 LCA 患者中,全反式视黄醛不能转化成 11-顺式视黄醛,导致视循环障碍,最终引起视网膜退行性病变和视力丧失^[45]。有研究者尝试给患者口服补充 9-顺式视黄醇乙酸酯(QLT091001),其中一项 2013 年完成的研究纳入了 18 例患者,每日口服给药,共服用 7 d^[46],其中 44% 的患者视功能有所改善,但是在随访 2 年后 11 例患者回到了基线视野水平,10 例患者回到了基线视力水平^[47]。

除了基因治疗和药物治疗,也有研究在视网膜芯片、光遗传学以及干细胞来源-RPE 移植方面做了一些基础研究,因其研究较少,而且尚未进入 LCA 的临床试验,故在此不再详述。

7 遗传咨询和生育预防

LCA 遗传异质性较大,多数患者呈常染色体隐性遗传,少数患者呈常染色体显性遗传。只有确定患者的致病基因才能确定遗传方式,推测再发风险,指导优

生优生,进行产前诊断的关键也在于确定先证者精确的基因变异位点。生育预防的措施包括胚胎植入前基因诊断(preimplantation genetic diagnosis, PGD)和产前诊断。产前诊断根据取材不同分为绒毛膜穿刺产前诊断、羊水穿刺产前诊断和脐静脉穿刺产前诊断。(1)对常染色体隐性遗传型 LCA 患者,其父母为杂合子,各携带一个突变等位基因,携带者一般无明显症状和体征,因此这类患者常常主诉无眼遗传病家族史;如果患者为致病基因的纯合突变,则其父母常有近亲婚配史。常染色体隐性遗传型 LCA 患者的亲兄弟姐妹均有 25% 的概率为罹患该病,50% 的概率为基因携带者。第一胎生育常染色体隐性遗传 LCA 患者的夫妻,生育第二胎时后代罹患该病的概率为 25%,建议进行产前诊断;确诊为常染色体隐性遗传 LCA 的患者,生育时建议对配偶进行该基因的排查。(2)有常染色体显性遗传家族史或确诊为该遗传方式的 LCA 患者,后代患病概率为 50%,男女患病机会均等,患者生育后代时建议行 PGD 筛查进行生育预防;极少数确诊为常染色体显性遗传 LCA 的患者,父母外周血基因检测结果阴性时推测可能为患者自发突变所致,也可能为患者父母生殖细胞突变所致,此情况下父母生育第二胎时建议产前诊断。

本文为《Leber 先天黑矇诊疗的中国专家共识(2023)》专家意见,共识的制定过程资金支持来自于“中国医学科学院医学与健康科技创新工程”和“北京协和医院中央高水平医院临床科研专项”。本共识的制定充分考虑患者的成本-效益分析、患者的价值观和选择偏好、患者进行遗传学咨询的受益和权利、社会责任、LCA 诊疗的可行性以及患者的可接受性等,最终意见与曾参与制定专家成员和基金支持无任何利益冲突,不存在商业利益。

本《共识》将在《中华实验眼科杂志》期刊正式发表,利用杂志自媒体平台免费推送并在眼科和遗传学大会进行解读和普及,以供临床医生学习。建议临床眼科医生和遗传学研究者关注本《共识》的发布情况及《共识》制定涉及的相关研究的进展,充分了解相关规范和建议,更好地造福广大患者。

利益冲突 本《共识》制定过程中不存在任何利益冲突。

执笔专家

邹 绚 北京协和医院眼科 北京协和医学院 中国医学科学院
睢瑞芳 北京协和医院眼科 北京协和医学院 中国医学科学院

参与共识意见形成的专家小组成员

(以下按姓氏拼音排序):

金子兵 首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科研究所
雷博 河南省人民医院 河南省立眼科医院
李琳 上海交通大学附属第九人民医院
李宁东 上海市第一人民医院眼科
李世迎 厦门大学附属翔安医院 厦门大学眼科研究所
李杨 首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科研究所
陆方 四川大学华西医院眼科
沈吟 武汉大学人民医院眼科
盛迅伦 甘肃爱尔眼视光医院
杨丽萍 北京大学第三医院眼科
杨正林 四川省人民医院
尹卫靖 河南省人民医院 河南省立眼科医院
张清炯 中山大学中山眼科中心
赵晨 复旦大学眼耳鼻喉医院眼科
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眼科

参考文献

- [1] 睢瑞芳,赵滢,姜茹欣,等. Leber 先天黑矇的临床研究[J]. 中华眼底病杂志,2009,25(6):443-446. DOI:10.3760/cma.j.issn.1015-1005.2009.06.10.
Sui RF, Zhao C, Jiang RX, et al. Clinical study on Leber congenital amaurosis[J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2009, 25(6):443-446. DOI:10.3760/cma.j.issn.1015-1005.2009.06.10.
- [2] Wang H, Wang X, Zou X, et al. Comprehensive molecular diagnosis of a large Chinese Leber congenital amaurosis cohort[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(6):3642-3655. DOI:10.1167/iovs.14-15972.
- [3] Shen T, Guan L, Li S, et al. Mutation analysis of Leber congenital amaurosis-associated genes in patients with retinitis pigmentosa[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3):1827-1832. DOI:10.3892/mmr.2014.2894.
- [4] den Hollander AI, Roepman R, Koeneke RK, et al. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms[J]. Prog Retin Eye Res, 2008, 27(4):391-419. DOI:10.1016/j.preteyres.2008.05.003.
- [5] Xu Y, Xiao X, Li S, et al. Molecular genetics of Leber congenital amaurosis in Chinese; new data from 66 probands and mutation overview of 159 probands[J]. Exp Eye Res, 2016, 149:93-99. DOI:10.1016/j.exer.2016.06.019.
- [6] van der Spuy J, Kim JH, Yu YS, et al. The expression of the Leber congenital amaurosis protein AIPL1 coincides with rod and cone photoreceptor development[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(12):5396-5403. DOI:10.1167/iovs.03-0686.
- [7] Kirschman LT, Kolandaivelu S, Frederick JM, et al. The Leber congenital amaurosis protein, AIPL1, is needed for the viability and functioning of cone photoreceptor cells[J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(6):1076-1087. DOI:10.1093/hmg/ddp571.
- [8] Imanishi Y, Batten ML, Piston DW, et al. Noninvasive two-photon imaging reveals retinyl ester storage structures in the eye[J]. J Cell Biol, 2004, 164(3):373-383. DOI:10.1083/jcb.200311079.
- [9] Moise AR, Golczak M, Imanishi Y, et al. Topology and membrane association of lecithin:retinol acyltransferase[J]. J Biol Chem, 2007, 282(3):2081-2090. DOI:10.1074/jbc.M608315200.
- [10] Jin M, Li S, Moghrabi WN, et al. Rpe65 is the retinoid isomerase in bovine retinal pigment epithelium[J]. Cell, 2005, 122(3):449-459. DOI:10.1016/j.cell.2005.06.042.
- [11] Ikeda S, He W, Ikeda A, et al. Cell-specific expression of tubby gene family members (tubby, Tulp1, 2, and 3) in the retina[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999, 40(11):2706-2712.
- [12] Ikeda S, Shiva N, Ikeda A, et al. Retinal degeneration but not obesity is observed in null mutants of the tubby-like protein 1 gene[J]. Hum Mol Genet, 2000, 9(2):155-163. DOI:10.1093/hmg/9.2.155.
- [13] Milam AH, Hendrickson AE, Xiao M, et al. Localization of tubby-like protein 1 in developing and adult human retinas[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41(8):2352-2356.
- [14] Sayer JA, Otto EA, O'Toole JF, et al. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4[J]. Nat Genet, 2006, 38(6):674-681. DOI:10.1038/ng1786.
- [15] Minegishi Y, Sheng X, Yoshitake K, et al. CCT2 mutations evoke Leber congenital amaurosis due to chaperone complex instability[J/OL]. Sci Rep, 2016, 6:33742[2022-05-02]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27645772. DOI:10.1038/srep33742.
- [16] Chen X, Wang X, Jiang C, et al. IFT52 as a novel candidate for ciliopathies involving retinal degeneration[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(11):4581-4589. DOI:10.1167/iovs.17-23351.
- [17] Henderson RH, Williamson KA, Kennedy JS, et al. A rare de novo nonsense mutation in OTX2 causes early onset retinal dystrophy and pituitary dysfunction[J]. Mol Vis, 2009, 15:2442-2447.
- [18] 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.
- [19] Leber T. Uber retinitis pigmentosa und angeborene amaurose[J]. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 1869, 15:25.
- [20] 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.
- [21] Heher KL, Traboulsi EI, Maumenee IH. The natural history of Leber's congenital amaurosis. Age-related findings in 35 patients[J]. Ophthalmology, 1992, 99(2):241-245. DOI:10.1016/s0161-6420(92)31985-2.
- [22] Koeneke RK. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development[J]. Surv Ophthalmol, 2004, 49(4):379-398.
- [23] Foxman SG, Heckenlively JR, Bateman JB, et al. Classification of congenital and early onset retinitis pigmentosa[J]. Arch Ophthalmol, 1985, 103(10):1502-1506. DOI:10.1001/archophth.1985.01050100078023.
- [24] Varsányi B, Wissinger B, Kohl S, et al. Clinical and genetic features of Hungarian achromatopsia patients[J]. Mol Vis, 2005, 11:996-1001.
- [25] Yuan S, Qi R, Fang X, et al. Two novel PDE6C gene mutations in Chinese family with achromatopsia[J]. Ophthalmic Genet, 2020, 41(6):591-598. DOI:10.1080/13816810.2020.1802762.
- [26] Cibis GW, Fitzgerald KM. Optic nerve hypoplasia in association with brain anomalies and an abnormal electroretinogram[J]. Doc Ophthalmol, 1994, 86(1):11-22. DOI:10.1007/BF01224624.
- [27] Weleber RG, Tongue AC. Congenital stationary night blindness presenting as Leber's congenital amaurosis[J]. Arch Ophthalmol, 1987, 105(3):360-365. DOI:10.1001/archophth.1987.010600300080031.
- [28] Koeneke RK, Fishman GA, Iannaccone A, et al. Electroretinographic abnormalities in parents of patients with Leber congenital amaurosis who have heterozygous GUCY2D mutations[J]. Arch Ophthalmol, 2002, 120(10):1325-1330. DOI:10.1001/archophth.120.10.1325.
- [29] Dharmaraj S, Leroy BP, Sohocki MM, et al. The phenotype of Leber congenital amaurosis in patients with AIPL1 mutations[J]. Arch Ophthalmol, 2004, 122(7):1029-1037. DOI:10.1001/archophth.122.7.1029.
- [30] Lorenz B, Wabbers B, Wegscheider E, et al. Lack of fundus autofluorescence to 488 nanometers from childhood on in patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with mutations in RPE65



- [J]. *Ophthalmology*, 2004, 111 (8) : 1585–1594. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2004. 01. 033.
- [31] Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, et al. Crumbs homolog 1 (CRB1) mutations result in a thick human retina with abnormal lamination [J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12 (9) : 1073–1078. DOI: 10. 1093/hmg/ddg117.
- [32] Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, et al. Leber congenital amaurosis caused by an RPGRIP1 mutation shows treatment potential [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114 (5) : 895–898. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2006. 10. 028.
- [33] Zou X, Fu Q, Fang S, et al. Phenotypic variability of recessive rdh12-associated retinal dystrophy [J]. *Retina*, 2019, 39 (10) : 2040–2052. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000002242.
- [34] Bouzias Z, Georgiou M, Hull S, et al. GUCY2D-Associated Leber Congenital Amaurosis: A Retrospective Natural History Study in Preparation for Trials of Novel Therapies. *Am J Ophthalmol*. 2020, 210 : 59–70. doi: 10. 1016/j. ajo. 2019. 10. 019.
- [35] Simonelli F, Ziviello C, Testa F, et al. Clinical and molecular genetics of Leber's congenital amaurosis: a multicenter study of Italian patients [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (9) : 4284–4290. DOI: 10. 1167/iiov. 07-0068.
- [36] Perrault I, Hanein S, Gerber S, et al. Retinal dehydrogenase 12 (RDH12) mutations in leber congenital amaurosis [J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75 (4) : 639–646. DOI: 10. 1086/424889.
- [37] Yzer S, van den Born LI, Schuil J, et al. A Tyr368His RPE65 founder mutation is associated with variable expression and progression of early onset retinal dystrophy in 10 families of a genetically isolated population [J]. *J Med Genet*, 2003, 40 (9) : 709–713. DOI: 10. 1136/jmg. 40. 9. 709.
- [38] Pasadhika S, Fishman GA, Stone EM, et al. Differential macular morphology in patients with RPE65-, CEP290-, GUCY2D-, and AIPL1-related Leber congenital amaurosis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (5) : 2608–2614. DOI: 10. 1167/iiov. 09-3734.
- [39] Zou X, Yao F, Liang X, et al. De novo mutations in the cone-rod homeobox gene associated with leber congenital amaurosis in Chinese patients [J]. *Ophthalmic Genet*, 2015, 36 (1) : 21–26. DOI: 10. 3109/13816810. 2013. 827219.
- [40] Schwartz SG, Wang X, Chavis P, et al. Vitamin A and fish oils for preventing the progression of retinitis pigmentosa [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 6 (6) : CD008428 [2022–05–20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32573764>. DOI: 10. 1002/14651858. CD008428. pub3.
- [41] Vaz V, Jardim da Silva L, Geijs MA, et al. Single and repeated low-dose UVB radiation exposures affect the visual system [J/OL]. *J Photochem Photobiol B*, 2020, 209 : 111941 [2022–05–20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32629396>. DOI: 10. 1016/j. jphotobiol. 2020. 111941.
- [42] Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparovec (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.
- [43] Daich Varela M, Cabral de Guimaraes TA, Georgiou M, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: current management and clinical trials [J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106 (4) : 445–451. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2020-318483.
- [44] Hussain RM, Gregori NZ, Ciulla TA, et al. Pharmacotherapy of retinal disease with visual cycle modulators [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19 (5) : 471–481. DOI: 10. 1080/14656566. 2018. 1448060.
- [45] Redmond TM, Yu S, Lee E, et al. Rpe65 is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle [J]. *Nat Genet*, 1998, 20 (4) : 344–351. DOI: 10. 1038/3813.
- [46] Scholl HP, Moore AT, Koeneke RK, et al. Safety and proof-of-concept study of oral QLT091001 in retinitis pigmentosa due to inherited deficiencies of retinal pigment epithelial 65 protein (RPE65) or lecithin:retinol acyltransferase (LRAT) [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10 (12) : e0143846 [2022–05–22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26656277>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0143846.
- [47] Koeneke RK, Sui R, Sallum J, et al. Oral 9-cis retinoid for childhood blindness due to Leber congenital amaurosis caused by RPE65 or LRAT mutations: an open-label phase 1b trial [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9953) : 1513–1520. DOI: 10. 1016/S0140-6736(14)60153-7.

(收稿日期:2023-06-26 修回日期:2023-08-14)

(本文编辑:尹卫靖 张宇)

读者·作者·编者

本刊对论文中统计学方法描述的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容,并在方法部分提供统计学方法的描述,反应变量为单变量时请提供测量指标数据资料的性质(如计量数据资料及计数数据资料的表达方式)、多个样本计量数据资料正态分布检验方法的名称及方差齐性检验方法的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计(如配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、与统计设计相应的统计方法名称(如 t 检验、方差分析)以及检验水准。选择方差分析统计设计时应根据单因素或多因素设计选择正确的方法,不宜简单套用单因素方差分析。反应变量为双变量时,应根据实(试)验设计正确选择简单直线相关分析、回归分析或其他方法,不宜简单套用直线相关分析。统计学的检验水准请提供为双侧检验或单侧检验。论文结果部分的统计学分析内容可用相应的图表表达。

统计学符号的著录执行 GB/T 3358.1—2009/ISO 3534-1:2006《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体,如样本量用 n ; 样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} ; 中位数用英文斜体大写 M , 标准差用英文大写 SD , 样本均数的标准误用英文小写 $\sigma_{\bar{x}}$; t 检验用英文小写 t ; F 检验用英文大写 F , 卡方检验用希腊文小写 χ^2 , 相关系数用英文小写 r , 秩相关分析相关系数用 r_s , 确定系数用 R^2 , 自由度用希腊文小写 ν ; 概率用英文大写 P ; 检验水准用 α 。统计结果的解释和表达采用对比组或比较对象之间差异有统计学意义的描述方法,而不用对比组之间差异具有显著性(或非显著性)的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学检验量值和 P 值的具体数据,如不能提供 P 值的具体数据时,必须提供统计学检验量值如 χ^2 值、 t 值、 F 值等。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,请给出 95% 可信区间 (CI)。

(本刊编辑部)