

X 连锁视网膜劈裂症临床诊疗的中国专家共识 (2025)

中国医师协会眼科医师分会遗传眼病学组

通信作者: 陈建苏, Email: chenjiansu2000@163.com; 睢瑞芳, Email: hrfsui@163.com; 唐仕波, Email: tangshibo@vip.163.com

陈建苏, 中南大学爱尔眼科研究院 爱尔眼科研究所, 长沙 410035; 睢瑞芳, 中国医学科学院北京协和医院眼科, 北京 100730; 唐仕波, 中南大学爱尔眼科研究院 爱尔眼科研究所, 长沙 410035

【摘要】 X 连锁视网膜劈裂症 (XLRS) 亦称为遗传性视网膜劈裂症, 是 X 染色体连锁遗传的难治性视网膜疾病。XLRS 的主要特征为不同程度的视力下降、视网膜神经上皮的层间或层内劈裂及视网膜电图 (ERG) b 波振幅的明显降低, 严重影响患者的视觉质量与生活质量。XLRS 的发病机制尚未完全明确, 其准确诊断基于患者的临床表型、ERG 的负波形特征和光学相干断层扫描 (OCT) 的黄斑区囊腔形成以及遗传学诊断。目前临床上 XLRS 尚无有效治疗方法, 最新的治疗进展和研究热点是基因替代疗法。由于目前部分临床医生对本病的认知尚不足, 给 XLRS 的规范诊疗带来很大挑战。中国医师协会眼科医师分会遗传眼病学组基于国内外公开发表的研究文献、仍在进行中的临床试验和专家成员的临床实践经验制定了《X 连锁视网膜劈裂症临床诊疗的中国专家共识 (2025)》, 对 XLRS 概念的基本认知、发病机制、诊断流程、治疗进展和遗传咨询提出专家建议, 以指导临床医生的临床实践工作。

【关键词】 X 连锁视网膜劈裂症; 诊断; 治疗; 专家共识

基金项目: 国家自然科学基金 (32061160469、82371067); 广东省科技重点专项 (2021A0505110005)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台 (PREPARE-2024CN174)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240929-00276

Expert consensus on the diagnosis and treatment of X-linked retinoschisis in China (2025)

Genetic Eye Disease Group, Ophthalmologist Branch, Chinese Medical Doctor Association

Corresponding authors: Chen Jiansu, Email: chenjiansu2000@163.com; Sui Ruifang, Email: hrfsui@163.com; Tang Shibo, Email: tangshibo@vip.163.com

Chen Jiansu, Aier Academy of Ophthalmology, Central South University, Aier Eye Institute, Changsha 410035, China; Sui Ruifang, Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; Tang Shibo, Aier Academy of Ophthalmology, Central South University, Aier Eye Institute, Changsha 410035, China

【Abstract】 X-linked retinoschisis (XLRS), known as hereditary retinoschisis, is an X-linked recessive and refractory retinal disease that significantly impacts patients' vision and quality of life. The main characteristics of XLRS include mild to severe vision loss, inter- or intra-layer splitting of retinal neuroepithelium, and a notable reduction in the b-wave amplitude of electroretinogram (ERG). While the pathogenesis of XLRS remains unclear, its accurate diagnosis relies on the patient's clinical phenotype, the characteristic negative waveform of the ERG, the presence of cystic changes in the macular area on optical coherence tomography (OCT), and genetic diagnosis. Currently, there is no effective treatment for XLRS in clinical practice, and gene replacement therapy represents the latest advance in treatment research. However, due to limited awareness of the disease among clinicians, standardizing the diagnosis and treatment of XLRS remains a challenge. In response, the Genetic Eye Disease Group, Ophthalmologist Branch, Chinese Medical Doctor Association has developed Expert consensus on the diagnosis and treatment of X-linked retinoschisis in China (2025), based on published research, ongoing clinical trials, and the clinical experience of experts. The consensus provides recommendations on the basic understanding, pathogenesis, diagnostic processes, treatment advances, and genetic counseling of the disease, aiming to guide clinicians in improving clinical practice.

[Key words] X-linked retinoschisis; Diagnosis; Treatment; Expert consensus

Fund program: National Natural Science Foundation of China (32061160469, 82371067); Science and Technology Project of Guangdong Province (2021A0505110005)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2024CN174)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20240929-00276

1 《X 连锁视网膜劈裂症临床诊疗的中国专家共识 (2024 年)》的制定背景及方法

X 连锁视网膜劈裂 (X-linked retinoschisis, XLRS) 亦称先天性 (遗传性) 视网膜劈裂症, 是一种主要由 X 染色体上 *RS1* 基因变异引起的早发性视网膜退行性疾病^[1], 是导致视力低下甚至盲的重要原因。临床实践中, XLRS 患者的临床表现具有高度异质性, 且该病的诊断易与获得性视网膜劈裂症、Norrie 病、黄斑囊样水肿等疾病相混淆, 而我国基层的眼科医生对 XLRS 的诊治认知尚有不足, 常常导致漏诊或误诊。迄今为止, 国内外仍缺乏规范的 XLRS 诊断和治疗方案, 且国内尚缺乏治疗 XLRS 的有效药物, 为 XLRS 的治疗带来了极大挑战。

为了更好地规范 XLRS 的诊断和治疗, 中国医师协会眼科医师分会遗传眼病学组于 2021 年 10 月遴选眼遗传病专家组成《X 连锁视网膜劈裂症临床诊疗的中国专家共识 (2025)》(简称《共识》) 专家组, 对我国 XLRS 临床诊疗现状、存在的问题及面临的挑战进行了深入调查和分析。鉴于国内外尚未形成 XLRS 诊疗指南, 本专家组以 PubMed 数据库、Web of Science 数据库呈现的研究报告和大量国内外重要相关文献为基础, 同时结合本专家组成员的重要临床实践经验, 对 XLRS 的基本概念、流行病学特征、发病机制、临床表现、诊断和干预策略等方面进行详细的归纳总结并提出推荐意见。执笔成员和参与起草的专家依据前期讨论撰写《共识》初稿后, 由专家组成员进行独立审阅并提出修改意见, 执笔成员在收到意见后进行反馈和整理, 并使用线下和线上会议的形式与专家进行充分的论证和修改, 最终于 2024 年 4 月达成 X 连锁视网膜劈裂症临床诊疗的中国专家共识, 为规范 XLRS 的概念和临床诊疗实践提出了指导意见。

2 XLRS 的基本概念

2.1 XLRS 的定义

XLRS 是一种主要由 X 染色体上的 *RS1* 基因变异引起的早发性视网膜退行性疾病, 其遗传方式为 X 染色体连锁隐性遗传^[1]。研究发现, XLRS 病变以视网

膜黄斑区受累为主, 但约有 50% 的患者同时伴有周边部视网膜劈裂^[2]。XLRS 的视网膜劈裂多发生在视网膜的内核层、外核层、神经节细胞层和外丛状层, 可伴发玻璃体积血和视网膜脱离等严重并发症, 导致视力损害甚至进行性视力丧失^[2]。

2.2 XLRS 的流行病学特征

目前尚缺乏全球及我国 XLRS 患病率的流行病学研究资料。1972—1990 年的一项统计数据表明, 法国北部地区 XLRS 患病率为 1/28 000^[3]。目前的各类研究均表明, XLRS 患者多为男性, 女性发病者十分罕见, 患者多在 20 岁以前发病^[2]。上述的流行病学研究提示, XLRS 的患病率较低且发病年龄较小, 有明显的性别倾向性。

3 XLRS 的发病机制

3.1 XLRS 的致病基因

已有充分的人类遗传学和基因研究证据表明, XLRS 的发生主要由 *RS1* 基因变异所致, 现已报道与 XLRS 发病相关的 *RS1* 基因致病变异有 300 余个^[4-11]。*RS1* 基因位于 X 染色体 p22.13, 包含 6 个外显子, 编码的视网膜劈裂蛋白 (retinoschisin, RS1) 为一种含 224 个氨基酸的分泌性蛋白, 相对分子质量约为 23 000^[11-12], 包括 4 个结构域^[11,13-14], 即 (1) 23 个氨基酸组成的 N 端序列; (2) 39 个氨基酸构成的盘状结构域上游序列; (3) 157 个氨基酸组成的盘状结构域; (4) 5 个氨基酸组成的 C 端序列。RS1 蛋白由视网膜光感受器细胞和双极细胞合成并分泌, 其主要功能与细胞黏附和信号转导有关, 参与光感受器细胞和双极细胞间突触结构的形成, 对于维持视网膜结构的完整性和稳定性十分重要^[12,15]。冷冻电子显微镜下 RS1 蛋白呈八聚体并连接成环状结构, 推测这种构型可能是通过环内部和环之间的正确序列进行组装, 以稳定视网膜结构中关键分子的结构和功能^[16]。

上述研究证实, XLRS 是一种单基因疾病, 致病基因明确; 虽然 *RS1* 基因的不同变异及变异方式引起的 RS1 蛋白构型及功能异常情况有所不同, 但最终均引起视网膜发育和成熟过程的异常变化, 导致视网膜神经上皮的层间劈裂。

3.2 XLRS 的病理生理学机制

XLRS 的基本病理改变是视网膜细胞间黏附功能障碍,以黄斑中心区域为主。XLRS 患者的视网膜劈裂腔可出现于视网膜神经上皮的各层,多见于视网膜内核层、外核层、神经节细胞层和外丛状层^[5,15]。彩色眼底照相可见黄斑中心凹呈轮辐状囊样外观,光学相干断层扫描成像(optical coherence tomography, OCT)影像呈现黄斑区视网膜层间的囊样扩张或囊腔样改变。视网膜内核层的受累会引起光感受器细胞与双极细胞间突触结构发生异常,进而导致光信号的传导障碍,故视网膜电图(electroretinogram, ERG)检查表现为 b 波与 a 波振幅的不同程度下降, b 波振幅的下降程度较 a 波更为严重,最大混合反应呈现典型的“负波形”表现,即正常或接近正常的 a 波和严重下降的 b 波。随着患者年龄的增长和病情的进展,ERG b 波振幅以及 b 波与 a 波的振幅比值可呈进行性降低^[15]。

RS1 基因变异导致 RS1 蛋白分泌减少或功能缺陷是引起视网膜细胞黏附异常的主要机制。导致 RS1 蛋白分泌或功能异常的基因变异主要有 3 种:(1)位于编码 N 端序列的 RS1 变异位点主要影响生物信号肽对新合成的多肽向内质网的转运等生物学过程,引起 RS1 蛋白无法向内质网转运而在细胞质中被蛋白酶降解^[12];(2)位于编码盘状结构域上游序列或盘状结构域的 RS1 变异位点导致 RS1 蛋白错误折叠并滞留在内质网而无法分泌到细胞外,引起 RS1 蛋白分泌量的减少^[13];(3)位于编码 C 端序列的 RS1 变异位点导致 RS1 蛋白八聚体组装构型缺陷,致使分泌的 RS1 蛋白不具备细胞间黏附功能,导致视网膜细胞间连接松散^[17]。在视网膜的发育过程中,RS1 蛋白的分泌减少或细胞黏附功能异常均可导致视网膜劈裂腔的形成,引起光感受器细胞与双极细胞间的信号传导通路障碍。另外,有研究表明,在 RS1^{-/-}小鼠中可检测到视网膜光感受器细胞中出现抑制蛋白等视觉信号传导相关重要蛋白的转运异常^[18-19]。

炎症和免疫因素在 XLRS 的病理生理过程中可能发挥重要作用。研究发现 RS1^{-/-}小鼠视网膜中与小胶质细胞活化相关的促炎因子表达水平升高,视网膜下腔注射携带 RS1 基因的 8 型腺相关病毒后视网膜相关促炎因子表达下降^[20]。病例报告研究发现, XLRS 患者视网膜劈裂腔内液体中含有肌腱蛋白 C 和胱抑素 C 等炎症因子或免疫因子,提示这些因子可能参与了 XLRS 患者的视网膜劈裂腔形成过程^[21-22]。最新的一项前瞻性、单中心 I/II a 期的基因治疗临床研究报道了 XLRS 患者全身免疫系统出现异常,主要包括

外周血中 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值升高, CD11c⁺ 髓系树突状细胞比例降低, γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达水平升高等^[23]。

3.3 XLRS 的基因型与表型对应关系

RS1 蛋白属于分泌性蛋白,因此可根据 RS1 基因变异是否影响 RS1 蛋白的分泌量来初步评估表型的严重程度。通常来说,在 XLRS 患者中,不影响 RS1 蛋白分泌的基因位点变异(位于编码 C 端序列和盘状结构域等的变异)者的视力优于影响 RS1 蛋白分泌的基因位点变异(位于编码 N 端序列的变异)者^[17]。但是需要注意的是, XLRS 患者具有高度的遗传异质性^[2,15]。曾有报道,在一个 XLRS 家系中 6 例患者均存在 RS1 c.354del1ins18 变异,其中 1.5 岁和 5 岁的男孩表现为黄斑囊样水肿和轻度外周部视网膜劈裂, ERG b 波振幅正常;但该家系中 4 例 32~45 岁的 XLRS 患者 ERG 均表现为 b 波振幅显著下降和“负向”ERG 波形改变,其中 3 例患者存在明显黄斑萎缩^[24]。因此,临床评估 XLRS 患者表型严重程度时,除变异类型之外,还应综合考虑患者的年龄及是否发生并发症等多种因素的影响。总体而言, XLRS 具有广泛的表型异质性,尚不存在确切的基因型-表型之间的密切关联^[2,15],为其临床诊断和遗传学咨询、患者的预后评估等带来一定的挑战。

4 XLRS 的临床特征

4.1 XLRS 的临床表现

XLRS 患者的临床表现具有高度异质性,呈现多种不同的眼底表现,主要表现为(1)视力低于正常,可出现视力缓慢下降,但若出现玻璃体出血或视网膜脱离等并发症时,视力则急剧下降;(2)黄斑中心凹视网膜劈裂呈轮辐状外观,随年龄增长疾病呈进行性进展,可发展为黄斑萎缩或色素沉着等;(3)周边部视网膜劈裂,最常见于颞下象限,可伴有周边部玻璃面纱样内界膜分离;(4)黄斑中心凹视网膜变薄。此外,还有其他少见的眼底表现,包括视网膜水肿样改变、视网膜新生血管、脉络膜萎缩等^[11]。

不同年龄的 XLRS 患者可出现不同的临床表现,严重型 XLRS 患者出生后 3~6 个月即表现为双侧黄斑部视网膜劈裂、眼球震颤和斜视症状^[25];大多数患者则在学龄期表现为视力低于正常,最佳矫正视力为 20/120~20/20,且在 20 岁前略有下降,但随后保持相对稳定,直到 50~70 岁才出现进行性黄斑萎缩,导致进一步视力损害,甚至进展为盲^[4,15]。

4.2 XLRS 的视网膜结构和功能变化

眼底影像学检查是 XLRS 患者诊断中临床上常用的形态学评估方法,包括 OCT 和彩色眼底照相,视网膜功能检查方法包括 ERG 和视野检查^[11,26-27]。彩色眼底照相可显示视网膜的形态特征,OCT 检查可评估视网膜断层结构的异常变化,是先天性视网膜疾病结构评估的主要方法。XLRS 患眼的 OCT 影像可显示视网膜神经上皮层内的单发或多发性劈裂腔、黄斑区囊样扩张或囊腔样改变和视网膜神经纤维层变薄等主要特征,对于 XLRS 的诊断尤为重要(图 1)^[28]。ERG 检查可通过对各波形的形态变异和量化变化分析判断视网膜第 1、2、3 级神经元的功能,是评估先天性视网膜疾病视网膜功能的重要手段,而 ERG b 波振幅的严重下降及正常的或接近正常的 a 波,即明显的 b 波与 a 波的振幅比值下降或“负波形”ERG 改变是 XLRS 的特征性视网膜功能异常,提示光感受器细胞与双极细胞间传导功能障碍。XLRS 患者的视野检查可表现为相对性中心暗点^[29]。

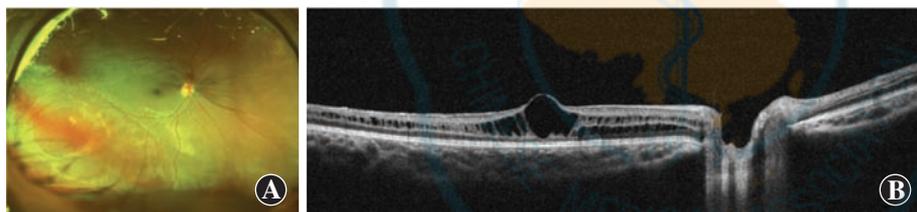


图 1 XLRS 彩色眼底照相和 OCT 影像特征 A:XLRS 患者右眼彩色眼底照相可见颞下方视网膜隆起,沿隆起边缘可见视网膜色素沉着,黄斑中心凹反光减弱 B:OCT 影像可见黄斑囊腔形成,视网膜内外核层之间及光感受器层可见微囊样改变

特征性的临床表现、视网膜影像学改变和特征性 ERG 表现是 XLRS 诊断的基础,专家组建议临床医生应充分了解 XLRS 患眼的临床表现和特征性 OCT 和 ERG 改变,提高对该类疾病的认知能力。

4.3 XLRS 的基因检测

对 *RS1* 基因全外显子及剪接位点进行检测,发现 67%~95% 的 XLRS 患者存在 *RS1* 基因变异^[2,5,9,12],故基因检测是确定 XLRS 病因和了解其发病机制的关键检查手段。已知 *RS1* 基因有 300 余种 XLRS 相关的致病变异方式,其中主要是错义突变,此外还有无义突变、同义突变、移码突变等^[4-11]。在一项对 90 个中国 XLRS 家系的研究中,所有先证者均检测出 *RS1* 基因变异^[9],其中较为常见的变异为 c. 214G > A (p. Glu72Lys) 和 c. 637C > T (p. Arg213Trp) (4.4%, 4/90),以及 c. 305G > A (p. Arg102Gln)、c. 422G > A (p. Arg141His)、c. 489del (p. Trp163Ter)、c. 598C > T (p. Arg 200Cys) 和 c. 626G > A (p. Arg 209His) (3.3%,

3/90)。XLRS 相关的 *RS1* 变异大多位于 4~6 外显子,主要在编码 *RS1* 蛋白的盘状结构域,表明该区域对于 *RS1* 蛋白的视网膜细胞间黏附功能的维持具有重要作用^[5,9-11]。

5 XLRS 的诊断和鉴别诊断

5.1 XLRS 的临床诊断

XLRS 的诊断主要依靠患者的临床表型和家系调查结果,男性患者、疾病首发年龄、视力缓慢或急剧下降特点、眼底特征性改变以及相关辅助检查结果是可疑诊断的主要临床依据。临床上针对疑似 XLRS 表现的患者应关注其家族史,详细收集其家族成员患病史及临床症状,对家族成员进行基因检测和全面的眼科临床检查,临床检查的必要项目包括视力、ERG、视野、彩色眼底照相和 OCT,其他检查方法可依据临床需要进行选择,以进行确诊并深入研究 XLRS 的发病机制。高度疑似 XLRS 的临床征象包括 X 染色体连锁隐性遗传方式、男性患病、幼儿期发病、ERG 检查见典型的“负向波”、视野的相对中心暗点、彩色眼底照相见黄斑中心凹及周围区域视网膜层间劈裂、OCT 影像见视网膜神经上皮层劈裂、黄斑区囊样扩张或囊腔样改变及视网膜神经纤维层变薄等。

玻璃体积血和视网膜脱离是 XLRS 常见的并发症,较少见的并发症包括黄斑裂孔、视网膜下渗出、新生血管性青光眼、黄斑牵引、视盘萎缩等^[11,30-31]。

5.2 XLRS 的基因诊断

对 XLRS 患者及其家族成员进行基因检测是遗传学诊断的基础,*RS1* 基因是 XLRS 的已知致病变异。基因检测方法建议遵循中国眼遗传病诊疗小组在 2018 年发表的《眼遗传病基因诊断方法专家共识》^[32],结合遗传性眼病的基因检测策略以及专家的临床实践,本专家组对 XLRS 的基因检测方案提出如下建议:XLRS 的分子诊断可首先借助 Sanger 测序技术,对 *RS1* 基因的 6 个外显子和外显子-内含子结合区进行检测,未发现变异者可进一步采用全外显子测序或全基因组测序方法查找拷贝数变异或深内含子变异^[2,32]。上述检测结果阴性的患者,可采用全外显子测序或全基因组测序方法进一步检测^[2,32]。基因检测发现一些尚未报道的 *RS1* 基因变异者,则应结合临床表现及辅助检查进行综合判断。在检测 XLRS 患者基

因变异的同时,应对特定变异在家系成员(尤其是先证者父母)中的存在情况及其与临床表型的关系进行分析,并对比特定类型变异在本民族人群及各数据库中不同民族的发生频率,有助于提高临床基因检测的可靠性。

本专家组提出的 XLRS 诊断流程图见图 2。

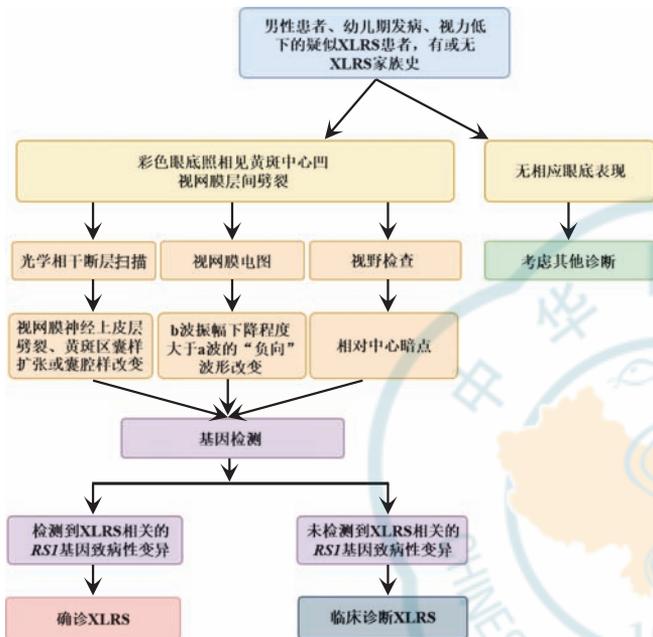


图 2 本共识推荐的 XLRS 诊断流程图 XLRS: X 连锁视网膜劈裂症

5.3 XLRS 的鉴别诊断

XLRS 需注意与以下疾病进行鉴别:获得性视网膜劈裂症、Norrie 病、黄斑囊样水肿、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、早产儿视网膜病变、永存原始玻璃体增生症、Stickler 综合征、视网膜母细胞瘤、视网膜色素变性和其他早发黄斑营养不良等^[1,33-39]。其中,获得性视网膜劈裂症更易与本病混淆。获得性视网膜劈裂症多发生于 40 岁以上人群,男女均可发病且性别比例无明显差异,视网膜劈裂多累及视网膜周边部而较少累及黄斑部^[40]。Norrie 病与位于 Xp11.4 的 *NDP* 基因变异有关,表现为出生时视力严重受损,常出现全视网膜脱离,多数为双眼发病,眼底可见马蹄形、新月形或圆形的全层裂孔^[36]。Norrie 病可同时出现其他器官受累,包括耳聋、智力低下和发育迟缓等^[1]。

6 XLRS 的干预策略

6.1 XLRS 的治疗

XLRS 的治疗方法可针对不同疾病时期、不同病程和患者的具体表现进行选择或综合治疗,包括

(1)低视力辅助治疗 对于视力下降较严重的 XLRS 患者可进行低视力辅助治疗,包括选用合适倍率的光学助视器,或放大倍率、对比度和阅读模式可调的非光学助视器^[41]。(2)药物治疗 回顾性研究显示,口服或眼部应用多佐胺、布林佐胺或乙酰唑胺等碳酸酐酶抑制剂可使部分 XLRS 患者黄斑中心凹劈裂腔缩小,但视力改善不确定。上述药物的长期安全性和有效性仍有待更大样本的前瞻性研究进行探讨^[13,42-45]。

(3)手术治疗 手术治疗主要针对合并玻璃体积血、视网膜脱离等并发症,或视力进行性下降和劈裂腔进行性扩大的进展性 XLRS 患者,常用的手术方法主要包括玻璃体切割术、视网膜光凝术、视网膜冷凝术和巩膜扣带术^[27,46-49]。对于合并视网膜脱离的 XLRS 患者,玻璃体切割术可使大部分患者视力改善或稳定,但应注意个别患者术后视力持续下降^[47]。一项病例系列研究显示,玻璃体切割术可使进展性 XLRS 患者视力提高或稳定,并使劈裂腔闭合或缩小,是进展性 XLRS 患者治疗和预防并发症的重要手段^[49]。但是上述研究的样本量均较小,故玻璃体切割术治疗 XLRS 的手术时机和手术方案选择(如是否需要进行内界膜剥除等)仍有待进一步研究。(4)基因治疗 现有针对 XLRS 的基因治疗主要为基因替代疗法,其原理为通过玻璃体腔注射或视网膜下注射导入载有 *RS1* 基因的腺相关病毒载体,使视网膜细胞能够表达正常的 *RS1* 蛋白,以达到治疗 XLRS 的目的^[20]。目前,动物实验已证实玻璃体腔注射或视网膜下注射腺相关病毒携带的 *RS1* 基因可提高 *RS1* 敲除小鼠视网膜中 *RS1* 蛋白的表达水平,治疗后的模型小鼠 ERG 各波振幅显著提高且未出现眼部或全身炎症反应^[50-52]。然而,在 I/II 期临床试验中,基因疗法的有效性及其安全性暂未获得理想效果^[15,53]。一项临床试验(NCT02317887)采用携带 *RS1* 基因的 8 型腺相关病毒玻璃体腔注射的方法对 9 例 XLRS 患者进行治疗,结果表明,所有患者接受治疗前后的视力及 ERG 各波振幅均无显著变化,仅 1 例患者接受治疗后视网膜劈裂腔闭合,但有 4 例患者在治疗的过程中出现眼部炎症反应^[53]。此外,还有 2 项同类临床试验尚处于受试者招募或随访阶段(NCT05814952、NCT02416622)。如何从提高病毒载体靶向性、降低免疫原性等方面提高基因疗法治疗 XLRS 的安全性和有效性,还有待进一步探索^[54-55]。

(1)低视力辅助治疗 对于视力下降较严重的 XLRS 患者可进行低视力辅助治疗,包括选用合适倍率的光学助视器,或放大倍率、对比度和阅读模式可调的非光学助视器^[41]。(2)药物治疗 回顾性研究显示,口服或眼部应用多佐胺、布林佐胺或乙酰唑胺等碳酸酐酶抑制剂可使部分 XLRS 患者黄斑中心凹劈裂腔缩小,但视力改善不确定。上述药物的长期安全性和有效性仍有待更大样本的前瞻性研究进行探讨^[13,42-45]。

6.2 XLRS 的患者教育

依据本专家组成员的丰富临床实践经验,关于 XLRS 患者的教育本专家组提出以下建议:(1)患者病情的医疗动态监测 告知 XLRS 患者其主要症状,包

括视力下降、眼球震颤、斜视等,建议患者每年进行定期全面的眼科检查,包括视力、OCT、彩色眼底照相、ERG 和视野检查等,以动态评估视网膜结构和功能变化情况,并及时接受医生的治疗方案。(2)患者的日常注意事项 告知 XLRS 患者在日常生活中避免头部创伤和进行过山车、蹦极、跳水等剧烈活动,防止视网膜受到撞击而出现严重并发症。(3)患者自身管理 若 XLRS 患者出现突发的视力急剧下降、眼前漂浮物或闪光感、视物变形、视野缩小等情况,可能是由于发生了视网膜脱离等并发症,应及时就医并接受相应治疗。

6.3 XLRS 的遗传咨询

有 XLRS 相关家族史的家庭应对疾病有一定认知并重视遗传咨询。若为 *RS1* 致病突变的携带者,建议及早接受生育咨询。(1)患者父母 患者父亲通常不会有患病或携带致病突变的风险,除新发突变(*de novo mutation*)外,其母亲通常携带杂合致病突变但不发病,患者外公、兄弟、外甥(姐妹的儿子)有可能患病。(2)患者同胞 患者同胞的患病风险取决于患者母亲的遗传学性状,如果患者母亲患病(携带复合杂合变异或纯合 *RS1* 变异,此种情况极罕见),则患者的兄弟通常为患者,姐妹为致病基因携带者;如果患者母亲是杂合携带者,则患者兄弟患病的概率为 50%,其姐妹中的 50%为致病基因携带者。(3)患者子代 对于已经确诊的男性患者,其所有女儿均为致病基因携带者,但其儿子均不遗传该致病变异。对于女性致病基因携带者,其子女携带其基因变异的概率为 50%。患者及其家庭成员了解相关知识有助于其对家庭的生育期望进行管理。

7 XLRS 诊疗相关信息在线资源

XLRS 诊疗相关信息在线资源包括:(1)Retnet 数据库 (<http://web.sph.uth.edu/RetNet>);(2)XLRS 基因变异数据库 (<http://www.dmd.nl/rs.html>)。

XLRS 是由 *RS1* 基因变异导致的严重的不可逆致盲性视网膜病变,其遗传方式为 X 染色体连锁隐性遗传,目前由于部分临床医生对疾病的认知尚不足,给 XLRS 的规范诊断带来一定挑战。此外,目前本病尚缺乏有效治疗手段,基因替代疗法是 XLRS 治疗的研究热点,但由于载体注入人眼仍存在免疫原性等因素,其临床治疗效果尚未达到预期。期待在未来基因治疗的优化或其他新兴疗法为 XLRS 患者带来根本性的解决方案,从而极大程度地减轻本病所致的视力损伤和社会负担。

本《共识》中提供的内容和建议主要是基于国内外已公开发表的研究文献、重要数据库知识和专家的临床实践,由于本病的早期发现和干预有助于保存患者的视功能并一定程度控制疾病的进展,因此本《共识》发布的主要目的在于指导临床医生充分知晓 XLRS 的病因、发病机制、临床表型、家族遗传方式和成员患病的倾向性、疾病的自然病程和治疗进展,为患者的管理提供有效帮助。

形成共识意见的专家组成员:

主要执笔专家

李琳 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科
马红婕 中南大学爱尔眼科研究院 爱尔眼科研究所
陈墨馨 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科

执笔专家

李琳 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科
马红婕 中南大学爱尔眼科研究院 爱尔眼科研究所
陈墨馨 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科
舒琴 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科
杨漫成 暨南大学附属广州爱尔眼科医院

核心审核专家(按姓氏拼音排列)

陈建苏 中南大学爱尔眼科研究院 爱尔眼科研究所
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
李杨 首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科研究所
睢瑞芳 中国医学科学院 北京协和医院眼科
唐仕波 中南大学爱尔眼科研究院 爱尔眼科研究所
尹卫靖 河南省人民医院眼科 河南省立眼科医院

参与审核的专家(按姓氏拼音排列)

陈峰 温州医科大学附属眼视光医院
陈宇虹 复旦大学附属耳鼻喉科医院
程方 哈尔滨医科大学附属第二医院眼科
次旦央吉 西藏眼科中心
付清 复旦大学附属华山医院
侯胜平 重庆医科大学附属第一医院
黄厚斌 解放军总医院海南分院
贾红艳 首都医科大学附属北京同仁医院
江海波 中南大学湘雅医院眼科
赖铭莹 深圳眼科医院
蓝卫忠 中南大学爱尔眼科研究院
李斌 武汉同济医院
李凤荣 首都医科大学附属北京中医医院
李晶明 厦门大学附属翔安医院

李倩 首都医科大学附属北京同仁医院
 李涛 中山大学中山眼科中心
 李文博 天津医科大学眼科医院
 李晓鹏 新乡医学院第三附属医院眼科
 李芸 中南大学湘雅二医院眼科
 李卓 中南大学湘雅二医院眼科
 梁凌毅 中山大学中山眼科中心
 梅妍 云南省第一人民医院
 孟晓红 陆军军医大学第一附属医院(重庆西南医院)
 汪枫桦 上海市第一人民医院眼科
 王春燕 内蒙古医科大学附属医院眼科
 王玮 浙江大学医学院附属第二医院
 吴政根 汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心
 许宇 上海交大医学院附属新华医院
 杨丽萍 北京大学第三医院眼科中心
 杨义 兰州大学第二医院
 余洪华 广东省人民医院
 张红 中国中医科学院眼科医院
 张静琳 暨南大学附属广州爱尔眼科医院
 郑红梅 武汉大学人民医院眼科
 钟毅敏 中山大学中山眼科中心
 周伟 天津医科大学总医院
 庄文娟 宁夏回族自治区人民医院宁夏眼科医院

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

声明 本共识内容代表参与起草的专家对本共识的指导意见,供眼科医师临床诊疗 X 连锁视网膜劈裂症参考。所提供的专家建议并非强制性意见,与本共识不一致的做法并不意味着错误或不当。随着未来基因治疗的优化或其他新兴疗法的出现,以及临床研究的更新,未来仍有对本共识定期修订的空间,使更多患者受益

参考文献

- [1] De Silva SR, Arno G, Robson AG, et al. The X-linked retinopathies: physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features and novel therapies [J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 82: 100898 [2024-09-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32860923>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100898.
- [2] Georgiou M, Finocchio L, Fujinami K, et al. X-linked retinoschisis: deep phenotyping and genetic characterization [J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(5): 542-551. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.11.019.
- [3] Puech B, Kostrubiec B, Hache JC, et al. Epidemiology and prevalence of hereditary retinal dystrophies in the Northern France [J]. *J Fr Ophthalmol*, 1991, 14(3): 153-164.
- [4] Liu Z, Guo J, Pan M, et al. The genetic spectrum and clinical features of X-linked juvenile retinoschisis in Central China [J]. *Ophthalmic Genet*, 2023, 44(3): 262-270. DOI: 10.1080/13816810.2023.2182328.
- [5] Hahn LC, van Schooneveld MJ, Wesseling NL, et al. X-linked retinoschisis: novel clinical observations and genetic spectrum in 340 patients [J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(2): 191-202. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.09.021.
- [6] Guo Q, Li Y, Li J, et al. Phenotype heterogeneity and the association between visual acuity and outer retinal structure in a cohort of Chinese X-linked juvenile retinoschisis patients [J/OL]. *Front Genet*, 2022, 13: 832814 [2024-09-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35309139>. DOI: 10.3389/fgene.2022.832814.
- [7] Kousal B, Hlavata L, Vlaskova H, et al. Clinical and genetic study of X-linked juvenile retinoschisis in the Czech population [J/OL]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(11): 1816 [2024-09-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34828422>. DOI: 10.3390/genes12111816.
- [8] Gao FJ, Dong JH, Wang DD, et al. Comprehensive analysis of genetic and clinical characteristics of 30 patients with X-linked juvenile retinoschisis in China [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2021, 99(4): e470-e479 [2024-09-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33124204>. DOI: 10.1111/aos.14642.
- [9] Chen C, Xie Y, Sun T, et al. Clinical findings and RS1 genotype in 90 Chinese families with X-linked retinoschisis [J]. *Mol Vis*, 2020, 26: 291-298.
- [10] Chen J, Xu K, Zhang X, et al. Novel mutations of the RS1 gene in a cohort of Chinese families with X-linked retinoschisis [J]. *Mol Vis*, 2014, 20: 132-139.
- [11] Molday RS, Kellner U, Weber BH. X-linked juvenile retinoschisis: clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2012, 31(3): 195-212. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.12.002.
- [12] Sikkink SK, Biswas S, Parry NR, et al. X-linked retinoschisis: an update [J]. *J Med Genet*, 2007, 44(4): 225-232. DOI: 10.1136/jmg.2006.047340.
- [13] Walia S, Fishman GA, Molday RS, et al. Relation of response to treatment with dorzolamide in X-linked retinoschisis to the mechanism of functional loss in retinoschisis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147(1): 111-115. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.07.041.
- [14] Molday RS. Focus on molecules: retinoschisis (RS1) [J]. *Exp Eye Res*, 2007, 84(2): 227-228. DOI: 10.1016/j.exer.2005.12.013.
- [15] Vijayarathay C, Sardar Pasha S, Sieving PA. Of men and mice: human X-linked retinoschisis and fidelity in mouse modeling [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 87: 100999 [2024-09-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34390869>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100999.
- [16] Tolun G, Vijayarathay C, Huang R, et al. Paired octamer rings of retinoschisin suggest a junctional model for cell-cell adhesion in the retina [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(19): 5287-5292. DOI: 10.1073/pnas.1519048113.
- [17] Fortunato P, Pagliazzi A, Bargiacchi S, et al. X-linked retinoschisis: mutation spectrum and genotype-phenotype relationship in an Italian pediatric cohort [J]. *Ophthalmic Genet*, 2023, 44(1): 35-42. DOI: 10.1080/13816810.2022.2141790.
- [18] Liu Y, Kinoshita J, Ivanova E, et al. Mouse models of X-linked juvenile retinoschisis have an early onset phenotype, the severity of which varies with genotype [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(18): 3072-3090. DOI: 10.1093/hmg/ddz122.
- [19] Ziccardi L, Vijayarathay C, Bush RA, et al. Loss of retinoschisin (RS1) cell surface protein in maturing mouse rod photoreceptors elevates the luminance threshold for light-driven translocation of transducin but not arrestin [J/OL]. *J Neurosci*, 2012, 32(38): 13010-13021 [2024-09-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22993419>. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1913-12.2012.
- [20] Vijayarathay C, Zeng Y, Brooks MJ, et al. Genetic rescue of X-linked retinoschisis mouse (Rs1^{-/-}) retina induces quiescence of the retinal microglial inflammatory state following AAV8-RS1 gene transfer and identifies gene networks underlying retinal recovery [J]. *Hum Gene Ther*, 2021, 32(13-14): 667-681. DOI: 10.1089/hum.2020.213.
- [21] Katagiri S, Tanaka S, Yokoi T, et al. Clinical features of a toddler with bilateral bullous retinoschisis with a novel RS1 mutation [J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2017, 5: 76-80. DOI: 10.1016/j.ajoc.2016.12.009.
- [22] Joshi MM, Dresner K, Hartzler M, et al. Intrachiasmatic cavity fluid composition in congenital X-linked retinoschisis [J]. *Retina*, 2006, 26(7 Suppl): S57-S60. DOI: 10.1097/OI.iae.0000223711.64467.d8.
- [23] Mishra A, Vijayarathay C, Cukras CA, et al. Immune function in X-linked retinoschisis subjects in an AAV8-RS1 phase I/II a gene therapy trial [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(6): 2030-2040. DOI: 10.1016/j.yjth.2021.02.013.
- [24] Vijayarathay C, Ziccardi L, Zeng Y, et al. Null retinoschisin-protein expression from an RS1 c354del11-ins18 mutation causing progressive



- and severe XLRs in a cross-sectional family study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(11): 5375–5383. DOI: 10.1167/iov.09-3839.
- [25] Lembo A, Bacci GM, Serafino M, et al. Unusual presentation of early-onset X-linked retinoschisis; report after 1 year of multimodal follow-up [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(3): NP60–NP64. DOI: 10.1177/1120672120916722.
- [26] McAnany JJ, Park JC, Fishman GA, et al. Luminance thresholds and their correlation with retinal structure in X-linked retinoschisis [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(13): 25 [2024-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34705026>. DOI: 10.1167/iov.62.13.25.
- [27] Tsang SH, Sharma T. X-linked juvenile retinoschisis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1085: 43–48. DOI: 10.1007/978-3-319-95046-4_10.
- [28] Mautone L, Atiskova Y, Druchkiv V, et al. Diurnal functional and anatomical changes in X-linked retinoschisis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023, 261(11): 3307–3313. DOI: 10.1007/s00417-023-06106-0.
- [29] McAnany JJ, Park JC, Fishman GA, et al. Spatial and temporal integration abnormalities in X-linked retinoschisis [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(9): 22 [2024-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35984651>. DOI: 10.1167/iov.63.9.22.
- [30] Wakabayashi T, Chang E, Nudleman E, et al. Typical and atypical clinical presentations of X-linked retinoschisis: a case series and literature review [J]. *Surv Ophthalmol*, 2023, 68(3): 347–360. DOI: 10.1016/j.survophthal.2023.01.008.
- [31] Lee Y, Oh BL. Retinal detachment in X-linked retinoschisis [J/OL]. *N Engl J Med*, 2020, 382(12): 1149 [2024-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32187471>. DOI: 10.1056/NEJM1904890.
- [32] 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.
- [33] Yu Y, Qiao Y, Chen S, et al. Non-typical persistent hyperplastic primary vitreous: a rare case report and review of the literature [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2023, 23(1): 267 [2024-09-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37312173>. DOI: 10.1186/s12886-023-03024-x.
- [34] Gaudric A, Audo I, Vignal C, et al. Non-vasogenic cystoid maculopathies [J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 91: 101092 [2024-09-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35927124>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2022.101092.
- [35] Laura DM, Ashkenazy N, Anzaldo EF, et al. Retinal folds as a clinical feature of X-linked retinoschisis; a series of three cases [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2022, 53(6): 326–331. DOI: 10.3928/23258160-20220601-01.
- [36] Hayashi Y, Chiang H, Tian C, et al. Norrie disease protein is essential for cochlear hair cell maturation [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(39): e2106369118 [2024-09-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34544869>. DOI: 10.1073/pnas.2106369118.
- [37] Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International classification of retinopathy of prematurity, third edition [J/OL]. *Ophthalmology*, 2021, 128(10): e51–e68 [2024-09-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34247850>. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.05.031.
- [38] Nishina S, Suzuki Y, Yokoi T, et al. Clinical features of congenital retinal folds [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153(1): 81–87. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.06.002.
- [39] Ganesh A, Stroh E, Manayath GJ, et al. Macular cysts in retinal dystrophy [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2011, 22(5): 332–339. DOI: 10.1097/ICU.0b013e328349229e.
- [40] Carr ER. Retinoschisis: splitting hairs on retinal splitting [J]. *Clin Exp Optom*, 2020, 103(5): 583–589. DOI: 10.1111/cxo.12977.
- [41] 国家重点研发计划 2020YFC2008200 项目组, 中华医学会眼科学分会眼视光学组, 中国医师协会眼科医师分会眼视光专业委员会. 中国低视力康复临床指南 (2021) [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2021, 23(3): 161–170. DOI: 10.3760/cma.j.cn115909-20210221-00068.
- Research Panel of the National Key R&D Project 2020YFC2008200, Chinese Optometric Association of Chinese Ophthalmological Society, Optometry Committee of Chinese Ophthalmologists Association. Chinese low vision rehabilitation clinical guideline (2021) [J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 23(3): 161–170. DOI: 10.3760/cma.j.cn115909-20210221-00068.
- [42] Schmitt MA, Wang K, DeBenedictis MJ, et al. Topical carbonic anhydrase inhibitors in the long-term treatment of juvenile X-linked retinoschisis [J]. *Retina*, 2022, 42(11): 2176–2183. DOI: 10.1097/IAE.0000000000003588.
- [43] Andreuzzi P, Fishman GA, Anderson RJ. Use of a carbonic anhydrase inhibitor in X-linked retinoschisis; effect on cystic-appearing macular lesions and visual acuity [J]. *Retina*, 2017, 37(8): 1555–1561. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001379.
- [44] Thobani A, Fishman GA. The use of carbonic anhydrase inhibitors in the retreatment of cystic macular lesions in retinitis pigmentosa and X-linked retinoschisis [J]. *Retina*, 2011, 31(2): 312–315. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181e587f9.
- [45] Hensman J, Hahn LC, van Schooneveld MJ, et al. Efficacy of carbonic anhydrase inhibitors on cystoid fluid collections and visual acuity in patients with X-linked retinoschisis [J]. *Ophthalmol Retina*, 2024, 8(6): 600–606. DOI: 10.1016/j.oret.2023.12.003.
- [46] Parra MM, Hartnett ME. Vitreous hemorrhage in X-linked retinoschisis [J/OL]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2022, 25: 101395 [2024-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35198819>. DOI: 10.1016/j.ajoc.2022.101395.
- [47] Sen P, Agarwal A, Bhende P, et al. Outcome of vitreoretinal surgery for rhegmatogenous retinal detachment in X-linked juvenile retinoschisis [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2018, 66(12): 1825–1831. DOI: 10.4103/ijo.1067_18.
- [48] Iordanous Y, Sheidow TG. Vitrectomy for X-linked retinoschisis; a case report and literature review [J/OL]. *Can J Ophthalmol*, 2013, 48(4): e71–e74 [2024-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23931486>. DOI: 10.1016/j.cjco.2013.01.019.
- [49] Yu H, Li T, Luo Y, et al. Long-term outcomes of vitrectomy for progressive X-linked retinoschisis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 154(2): 394–402. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.02.005.
- [50] Scruggs BA, Bhattarai S, Helms M, et al. AAV2/4-RS1 gene therapy in the retinoschisis knockout mouse model of X-linked retinoschisis [J/OL]. *PLoS One*, 2022, 17(12): e0276298 [2024-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36477475>. DOI: 10.1371/journal.pone.0276298.
- [51] Bush RA, Zeng Y, Colosi P, et al. Preclinical dose-escalation study of intravitreal AAV-RS1 gene therapy in a mouse model of X-linked retinoschisis; dose-dependent expression and improved retinal structure and function [J]. *Hum Gene Ther*, 2016, 27(5): 376–389. DOI: 10.1089/hum.2015.142.
- [52] Marangoni D, Bush RA, Zeng Y, et al. Ocular and systemic safety of a recombinant AAV8 vector for X-linked retinoschisis gene therapy: GLP studies in rabbits and Rs1-KO mice [J/OL]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2016, 5: 16011 [2024-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626041>. DOI: 10.1038/mtm.2016.11.
- [53] 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.
- [54] DiCarlo JE, Mahajan VB, Tsang SH. Gene therapy and genome surgery in the retina [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2177–2188. DOI: 10.1172/JCI120429.
- [55] Bush RA, Wei LL, Sieving PA. Convergence of human genetics and animal studies: gene therapy for X-linked retinoschisis [J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(8): a017368 [2024-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101206>. DOI: 10.1101/cshperspect.a017368.

(收稿日期: 2024-09-29 修回日期: 2024-12-13)

(本文编辑: 张宇 骆世平)