

· 临床研究 ·

# 伴心血管异常的先天性晶状体脱位五家系 基因型-表型关联分析

周宜静 杨静 曹乾忠 靳光明 郑丹莹

中山大学中山眼科中心 中山大学眼科学国家重点实验室, 广州 510060

通信作者: 郑丹莹, Email: zhengdy@163.com

**【摘要】** 目的 分析 5 个伴心血管异常的先天性晶状体脱位 (CEL) 家系基因型与临床表型之间的关联。方法 纳入 2017 年 8 月至 2018 年 3 月中山市中山大学中山眼科中心收治的 5 个 CEL 家系共 15 例家系成员, 进行详细相关临床检查和记录, 包括裂隙灯显微镜检查扩瞳前后晶状体情况, 心脏超声检查评价心血管系统情况, 以及 X 射线成像评价研究对象骨骼系统受累程度。采集 15 例参与者外周静脉血, 提取基因组 DNA。同期纳入 100 名无血缘关系的汉族人群作为对照组。利用靶向外显子捕获测序技术筛查 *FBNI* 基因突变, 回顾各位点既往文献, 并分析可能的基因型-表型关联。结果 5 例先证者均为先天性晶状体脱位患者合并心血管异常, 均携带 *FBNI* 基因突变, 其中 4 例携带错义突变 (c. 2741G>T, c. 2585G>T, c. 1633C>T, c. 4260C>G), 1 例为新发剪切位点突变 (c. 2114-1G>C)。5 个突变均预测为导致蛋白质结构的改变。结论 *FBNI* 基因具高度临床异质性, 早期发现眼部表型并结合基因筛查对心血管异常风险的诊断具有重要意义。

**【关键词】** 先天性晶状体脱位; 原纤维蛋白-1; 基因突变; Marfan 综合征; *FBNI* 基因

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873673)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.04.005

## Genotype-phenotype analysis of five families with congenital ectopia lentis accompanied with cardiovascular abnormalities

Zhou Yijing, Yang Jing, Cao Qianzhong, Jin Guangming, Zheng Danying

State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Zheng Danying, Email: zhengdy@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the genotype-phenotype correlation in 5 families with congenital ectopia lentis (CEL) accompanied with cardiovascular abnormal manifestation. **Methods** Detailed clinical data of 15 family members in 5 families were collected from August 2017 to March 2018 in Zhongshan Ophthalmic Center, including examination of the condition of lens before and after mydriasis by slit-lamp, evaluation of the cardiovascular system using transthoracic echocardiography, and evaluation of the degree of involvement of the subjects' skeletal system using X-ray images. Genomic DNAs were extracted from whole blood sample of the 5 probands and 10 relatives, and screened for *FBNI* mutation by targeted exome sequencing. The possible genotype-phenotype correlation was analyzed by reviewing previous literatures into these mutation sites. The study followed the principles of the Helsinki Declaration and written informed consent was obtained from each subject prior to any examination. **Results** All of the five probands were diagnosed as CEL accompanied with cardiovascular abnormal manifestation. *FBNI* gene mutations were identified in all of the five probands, including four missense mutations (c. 2741G>T, c. 2585G>T, c. 1633C>T, c. 4260C>G) and one splicing mutation (c. 2114-1G>C). It was predicted that all of the 5 mutations would alter the protein structure. **Conclusions** *FBNI* gene has a high degree of clinical heterogeneity, and the early detection of ocular phenotypes combined with genetic screening is of great significance in the diagnosis of cardiovascular abnormalities.

**【Key words】** Congenital ectopia lentis; Fibrillin-1; Gene mutation; Marfan syndrome; *FBNI* gene

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81873673)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.04.005

先天性晶状体脱位 (congenital ectopia lentis, CEL) 是一种眼部结缔组织常染色体显性遗传性疾病,是因晶状体悬韧带先天发育异常造成部分或全部缺损、离断,导致晶状体偏离正常解剖位置的疾病,常双眼发病<sup>[1]</sup>。除眼部异常表现外,患者也可伴全身异常,如因 Marfan 综合征、高胱氨酸尿症、Weill-Marchesani 综合征、Ehlers Danlos 综合征等造成主动脉扩张、二尖瓣脱垂等心血管异常,鸡胸、漏斗胸等骨骼系统异常及生长发育障碍<sup>[2]</sup>。CEL 临床表型复杂,不同家系发病年龄、临床表现、疾病严重程度等方面差异很大,部分患者表现为单纯晶状体脱位,不伴或仅伴轻微全身症状<sup>[3]</sup>;部分患者合并轻度心血管病变但暂不危及生命;部分患者则表现为严重的心血管病变且存在猝死风险。此外,CEL 患者具有遗传异质性,现已发现与 *FBNI*、*TGFB*、*ADAMTS* 家族、*CBS*、*COL18A1*、*PAX6*、*LTBP2* 和 *VX2* 等多个 CEL 相关基因<sup>[4]</sup>。众多 CEL 相关基因中,*FBNI* 基因突变最为常见,发病率为 6/100 000,且突变率高达 90%<sup>[5]</sup>。研究表明,与心血管异常密切相关的 *FBNI* 基因突变在 CEL 患者中约占 63%<sup>[6]</sup>。至 2014 年 8 月,在 *FBNI* 国际突变基因库 (Universal Mutation Database, UMD) 录入的 3 044 个 DNA 样本中,已经发现了 1 847 个突变位点。研究发现,晶状体脱位大部分是由于半胱氨酸区域的错义突变引起<sup>[7]</sup>;24~32 号外显子上的突变可引起新生儿型或其他症状严重的 Marfan 综合征,这类患者普遍发病年龄较小,心血管症状严重,脊柱侧凸,寿命较短<sup>[8]</sup>。目前,大多数研究都是基于国外其他人种的小样本研究,中国关于 CEL 基因型-临床表型关联的研究较为缺乏,且仅针对 1 个家系或散发病例。有研究把 *FBNI*、*ADAMTS10*、*ADAMTS14*、*TGFB2* 和 *CBS* 作为候选基因,对 40 例中国 CEL 患者行 Sanger 测序,发现大部分患者 (34/40) 出现 *FBNI* 基因突变,符合经典 Marfan 综合征诊断,该比例远远高于欧美人群<sup>[9]</sup>。有研究把 *FBNI* 作为候选基因,对 2 个家系共 15 例患者进行 Sanger 测序,发现其中 1 个家系 *FBNI* 基因 8 号外显子上发生无义突变,可引起严重的心血管系统及骨骼系统病变,主动脉扩张程度与年龄相关<sup>[10]</sup>。有研究发现一家系 *FBNI* 基因发生终止突变,可导致严重的心血管及骨骼病变,且年龄较轻<sup>[11]</sup>。国内外已开展针对 CEL 的基因筛查研究,但缺乏详尽的针对基因型与临床表型之间关联性的分析与探讨。本研究中对 5 个心血管异常的 CEL 家系基因筛查结果及其临床特征进行关联性分析,以期为该疾病的治疗及预后预测提供研究基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2017 年 8 月至 2018 年 3 月于中山大学中山眼科中心收治的 CEL 家系 5 例先证者及其所有家系成员,共 15 人。同期纳入 100 名无血缘关系的汉族人群作为对照组 (图 1)。对照组成员均经过详细病史询问、体格检查及相关辅助检查排除 CEL 及其他结缔组织相关疾病。本研究遵循赫尔辛基宣言,所有参与者均签署知情同意书。

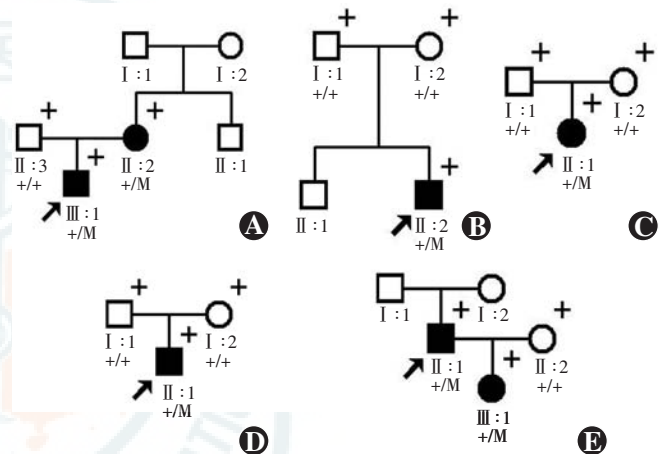


图 1 5 例先证者家系图 A:1 号家系 B:2 号家系 C:3 号家系 D:4 号家系 E:5 号家系 注:↗:先证者;□:正常男性;○:正常女性;■:患病男性;●:患病女性;+:已进行临床评估;+/+:野生型位点;+/M:突变位点

所有研究对象均详细询问病史及进行体格检查。使用裂隙灯显微镜检查扩瞳前后晶状体情况,记录眼别、眼压、脱位方向及程度和屈光度等。使用心脏超声评价心血管系统情况,如主动脉及升主动脉直径 ( $Z$  值是否大于 2)、心脏瓣膜情况 (有无脱垂、返流、关闭不全等)、其他心脏异常 (动脉瘤、肺动脉扩张等)。使用 X 射线成像评价研究对象骨骼系统系统受累程度,如鸡胸、漏斗胸、掌指关节等。

### 1.2 方法

**1.2.1 DNA 提取** 采集 5 例先证者、其他家系成员及 100 名对照者外周血各 2 ml (EDTA 抗凝),在中山大学中山眼科中心临床基因检测实验室利用全血 DNA 抽提试剂盒 (Qiagen Inc., Germantown MD) 抽提所有血样 DNA。使用 Nanodrop 测定基因组 DNA 浓度及质量。

**1.2.2 靶向外显子捕获测序** 采用靶向外显子捕获测序对 5 例先证者基因组 DNA 进行测序,使用 NimbleGen (Roche) 的 SeqCap EZ Library SR V5 试剂

盒,捕获 *FBN1* 基因编码区域的序列,扩增构建文库 (KAPA)。通过 Illumina Miseq v2 试剂盒 (300 Cycles PE) 在 Illumina Miseq 平台进行测序,平均测序深度不低于 100 测序原始数据 (fastq 格式)。采用 Strand NGS 软件的 Run Local Realignment Recalibrate Base Qualities 程序进行序列对比,采用 SNP 程序发现单核苷酸变异和插入缺失变异。采用 Detection SNP Effect Analysis 程序对比 dbNSEP v2b3 进行变异筛选及注释,并同基因注释数据库 (Refseq Genes) 进行对比。

**1.2.3 *FBN1* 基因致病突变筛选** 选择 5 例先证者靶向捕获外显子组测序数据中的 *FBN1* 基因全部变异,按以下步骤筛选:(1)排除大规模人群变异数据库中 (1000genome, ExAC) 人群变异频率  $\geq 0.01$  的变异;(2)排除不影响剪接的非编码区变异和同义变异;(3)排除经预测不支持致病性的错义变异,使用 9 种生物信息分析软件进行变异改变功能预测 [SIFT\_pred (dbNSFP)、Polyphen2\_HDIV\_pred (dbNSFP)、Polyphen2\_HVAR\_pred (dbNSFP)、LRT\_pred (dbNSFP)、MutationTaster\_pred (dbNSFP)、MutationAssessor\_pred (dbNSFP)、FATHMM\_pred (dbNSFP)、MetaSVM\_pred (dbNSFP) 和 MetaLR\_pred (dbNSFP)]。使用 phyloP 和 GERP++\_RS 进行变异的保守性分析:9 种软件中 3 种或以上软件预测 damage 或 probably damage 或 2 种保守性分析软件均认为变异保守的错义变异将作为候选致病变异。对于以上筛选后保留的可疑致病变异进一步进行验证以及家系共分离分析。此外,针对剪切位点突变,使用 Netgene2、BDGP 和 ASSP 软件对剪切位点突变进行分析,验证是否影响剪切。

**1.2.4 共分离验证及功能预测** 通过 PCR 和 Sanger 测序,将获得的序列与 *FBN1* 参考基因序列 (NM\_000138) 进行比较以证实突变。对其家系成员 DNA 进行共分离验证。利用 Swiss-model 软件对产生的异常蛋白进行结构预测。

**1.2.5 基因型-表型关联研究** 利用 UMD 基因突变数据库 (<http://www.umd.be>) 和人类基因突变数据库 HGMD 等及文献搜索,查找既往致病基因突变相关文献,将本研究结果与既往研究进行基因型与表型关联分析。

## 2 结果

### 2.1 先证者临床表型

所有先证者皆为 CEL 患者,其中 1 号先证者合并肺动脉扩张,曾行漏斗胸矫正术,有家族史,其母有晶

状体脱位、高度近视、鸡胸等临床表现,无明显心血管异常。2 号和 4 号先证者合并二尖瓣脱垂,3 号先证者合并主动脉扩张及二尖瓣脱垂。5 号先证者合并主动脉扩张,有家族史,其女有晶状体脱位,无心血管及骨骼等合并症状 (表 1)。

表 1 5 例先证者临床表现

先证者	年龄 (岁)	身高 (cm)	眼部表现					心血管系统	骨骼系统
			视力	眼压 (mmHg)	晶状体脱位方向	高度近视	脱位方向		
1	4	108	右眼	0.2	-	颞上	无	肺动脉扩张、右房增大	鸡胸
			左眼	数指/10 cm	-	颞上	无	三尖瓣及肺动脉返流(轻度)	
2	8	140	右眼	0.03	16.0	鼻上	有	二尖瓣脱垂(轻度)	鸡胸
			左眼	0.2	19.3	鼻上	有	二尖瓣闭合不全(轻度)	
3	7	143	右眼	0.08	14.0	颞侧	有	主动脉扩张、二尖瓣脱垂(轻度)	无
			左眼	0.04	14.0	颞侧	有	二尖瓣闭合不全(轻度)	
4	18	176	右眼	0.03	19.0	鼻侧	有	二尖瓣前叶脱垂(轻度)	瘦高
			左眼	0.04	18.0	鼻侧	有	二尖瓣闭合不全(轻度)	细长指
5	34	182	右眼	0.05	8.7	脱向前房	有	主动脉瓣置换术后	瘦高、蜘蛛指
			左眼	0.2	11.0	颞侧	有		拇指征(+)

注:1 mmHg=0.133 kPa

### 2.2 基因突变检测

对上述 5 个家系进行靶向外显子测序,目标序列深度达 20 倍以上的区域超过 95%,初筛数据量大于 180 M。由于研究对象具明确表型,测序结果皆无次要突变。根据 ACMG 判读变异致病性,排除其他基因变异,无其他可疑突变。5 例先证者皆存在 *FBN1* 基因突变 (图 2),其中 1 号和 5 号先证者有家族史,对其家族成员进行该位点检测,发现 1 号先证者母亲具相同突变,而 5 号先证者之女检出相同突变。

### 2.3 氨基酸改变致病性检测

本研究中的 5 个氨基酸改变,根据 UMD、HGMD 和 EVS 数据库等既往文献搜索及 SIFT、PolyPhen-2 等在线功能预测网站进行蛋白致病性检验,除 3 号先证者外,皆显示这些突变位点损害严重,且对蛋白质功能具有严重影响。Swiss-modled 蛋白模型预测也提示这 4 个突变位点会导致蛋白结构改变。3 号先证者在第 17 号外显子及内含子剪切位点 c.2114-1G>C 有突变,

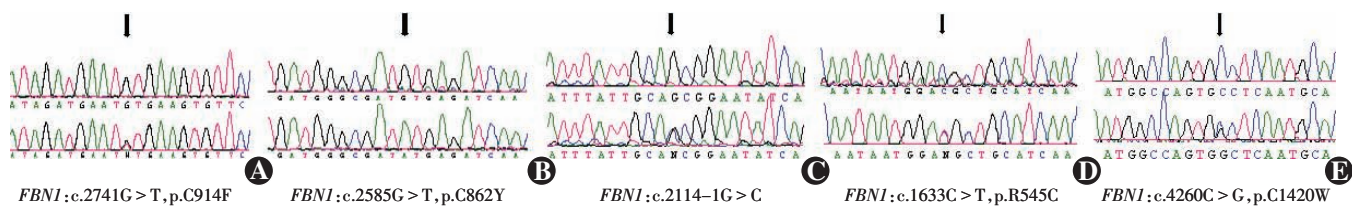


图 2 5 例先证者 *FBNI* 基因突变测序图 A:1 号先证者 B:2 号先证者 C:3 号先证者 D:4 号先证者 E:5 号先证者

此突变位于转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 结合蛋白样结构域 8 与表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 结构域 36 之间。根据文献 [12] 提示,该变异为致病突变。

### 2.4 基因型与表型关联分析

利用 HGMD 数据库及 UMD 数据库搜索既往文献,均未发现 1 号先证者所存在的氨基酸改变 p. Cys914Phe,但利用生物信息分析、线上功能预测此变异具致病性,回顾此位置其他类型的突变 (p. Cys914Ser 及 p. Cys914Tyr) 发现皆可导致有心血管损害的典型 Marfan 综合征。2 号先证者 p. cys862Tyr 氨基酸改变在 HGMD 数据库中有收录,可导致 Marfan 综合征,此外同位置的不同突变类型 p. Cys862 Arg 可

导致主动脉扩增、二尖瓣脱垂及晶状体不全脱位等表型。回顾既往文献发现,3 号先证者剪切突变位点 c. 2114-1G>C 可导致年龄较小的典型 Marfan 综合征,即心血管、眼部、骨骼系统及皮肤异常。4 号先证者 p. Arg545Cys 氨基酸改变既往有 18 篇文献报道,其中诊断为典型 Marfan 综合征者占 38% (7/18),单纯晶状体不全脱位者占 22% (4/18),有明确心血管异常者占 44% (8/18)。5 号先证者氨基酸改变 p. Cys1420Trp 会导致 Marfan 综合征。此外,同一位置其他类型变异也表现为合并有主动脉扩增、二尖瓣脱垂等心血管异常的 Marfan 综合征。回顾既往文献各位点碱基及氨基酸改变可能造成各种临床表现 (表 2)。

表 2 先证者突变位点及既往文献临床表现归纳

先证者	突变位点	氨基酸改变	外显子	结构域	可能发生的临床表现				文献
					眼部系统	心血管系统	骨骼系统	皮肤系统及其他	
1	c. 2741G>T	p. C914F	23	cbEGF-like#10	晶状体脱位	主动脉扩增、二尖瓣脱垂	蜘蛛指、细长指、高腭弯、高个、关节活动过度、扁平足	显著萎缩纹	[12]
2	c. 2585G>A	p. C862Y	21	Hybrid domain2	晶状体脱位	主动脉扩增、二尖瓣脱垂	蜘蛛指、细长指、高腭弯、高个、关节活动过度	显著萎缩纹、自发性气胸	[13]
3	c. 2114-1G>C	-	-	8-cys#02	新发突变 (相同位点既往文献报道为经典 Marfan 综合征表型)				[14]
4	c. 1633C>T	p. R545C	13	cbEGF-like#04	晶状体脱位、高度近视、青光眼、虹膜离断	主动脉扩增、二尖瓣脱垂	蜘蛛指、胸部畸形、关节受限、长骨过度生长、脊柱侧凸	显著萎缩纹	[6,14-16]
5	c. 4260C>G	p. C1420W	34	cbEGF-like#20	单纯性晶状体脱位	主动脉扩增、二尖瓣返流、三尖瓣脱垂	蜘蛛指、细长指、关节活动过度、脊柱侧凸	特殊面容	[17-18]

## 3 讨论

### 3.1 *FBNI* 基因结构与功能

*FBNI* 基因 (MIM:134797) 位于常染色体 15q21., 长 230 kb, cDNA 长度为 10 kb, 其中包括 65 个外显子, *FBNI* 基因负责编码的原纤维蛋白-1, 是一种以表皮生长因子样 (epidermal growth factor-like, ECG-like) 结构域为主的蛋白, 其 47 个 ECG 样结构域中有 43 个钙结合同义序列, 与原纤维结合的钙对于蛋白质的结构稳定及功能非常重要, 是弹性和非弹性组织中的主要骨

架成分, 赋予眼系统中的晶状体悬韧带、沿着皮肤和肾脏等组织的基底区结构的完整性 [19]。在血管、肺部和皮肤的弹性组织中, 原纤维蛋白作为原弹性蛋白的支架 [20]。

研究显示, 在心脏、皮肤及晶状体悬韧带等组织中, 原纤维蛋白皆为主要组成结构, 当 *FBNI* 基因突变为与蛋白水解酶识别序列, 导致原纤维蛋白前体水解受阻, 将会影响微纤维聚合 [21]。*FBNI* 基因经错义突变替换碱基后, 多肽链中的氨基酸序列也发生了改变, 产生异常蛋白并丧失原有的功能, 这些异常蛋白也会

使蛋白水解酶敏感性增加,细胞外基质微纤维结构发生裂解,结缔组织产生异常改变<sup>[7]</sup>。无义突变的 *FBNI* 基因所形成的异常 mRNA 因结构不稳定,通常会很快被降解,未被降解的 mRNA 也会因为缺失了大部分的原纤维蛋白-1 结构域而改变了原纤维蛋白-1 的折叠及功能<sup>[22]</sup>。目前,已知 Marfan 综合征是 *FBNI* 基因突变引起的细胞外微纤维结缔组织失调,导致细胞外基质的结构完整性丧失,进而损害心脏收缩与弹性张力的协调<sup>[20]</sup>。研究发现,Marfan 综合征患者心室舒张期舒张功能异常和收缩期收缩功能受损可以通过细胞外基质重塑和原纤维蛋白-1 缺陷环境导致异常的 TGF- $\beta$  生物学途径来解释<sup>[23]</sup>。

### 3.2 突变位置与表型间的关联

本研究中针对 5 例合并有心血管异常的先天性晶状体家系先证者进行 *FBNI* 靶向外显子测序,发现 1 个未被报道的蛋白变异 p. Cys914Phe 可导致肺动脉扩增。3 个错义突变位点皆位于钙离子结合 EGF-like 结构,皆造成了蛋白质结构的改变,其中 1 号及 5 号先证者变异蛋白分别位于 cbEGF-like10 及 cbEGF-like20 中的二硫键 C1 及 C3 位置,运用蛋白结构预测软件 Swiss-modle 模拟这 2 个突变蛋白,证实此突变影响蛋白质的高级结构。研究表明,利用二硫键还原剂提取组织会导致微纤维的超维结构丧失,因此认为二硫键对稳定微纤维有重要影响<sup>[24]</sup>。

此外,除了主要的钙离子结合 EGF-like 结构,及其穿过的转化生长因子样蛋白结构域,在这 2 个结构域中有与其相似的杂交结构域(hybrid domain, hyb),也就是 2 号先证者突变所在结构域。hyb 含 1 个保守的二硫键,参与稳定半胱氨酸分子间结构,且被认为与微纤维早期组成有关。研究表明,hyb 在微纤维完整型中起作用,并参与其他细胞外基质蛋白的相互作用<sup>[17,25]</sup>。本研究先证者所在的 hyb2 结构域,类似球形且与 TB 结构域相似,与相邻结构 cbEGF9 及 cbEGF10 具广泛相互作用。目前,研究发现 hyb2 的 C-末端部分半胱氨酸间距与 cbEGF 结构域类似。hyb 中 C6 和 C7 之间的非结构化环在张力作用下具有缓冲作用,可稳定受到高张力作用的原纤维蛋白<sup>[26]</sup>。回顾 UMD 数据库其他 862 号蛋白变异的报道,2/3 患者诊断为典型 Marfan 综合征。此外,数据库已录入的所有患者中,35/87 例患者记录为典型 Marfan 综合征,明确记录合并有心血管异常的患者有 17/87,单纯脱位患者 3/87,可推论此结构域的结构变异与心血管组织有重要关系。

### 3.3 突变类型与表型间的关联

目前,HGMD 数据库中收录的 *FBNI* 基因突变共 1 630 个(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=FBNI>),其中 64.17% 是错义突变(1 046 个),另外 35.82% 是截断突变(210 个无义突变,290 个缺失突变,83 个插入突变,183 个改变剪切的突变),截断突变可导致年龄较小的严重性血管异常表型。研究发现,中国患病人群中具有剪切位点突变患者发生心血管异常事件发生率显著高于错义突变或非半胱氨酸突变患者<sup>[27]</sup>。Baudhuin 等<sup>[28]</sup>发现缺失突变及剪接突变也更容易引起严重心血管事件,剪切位点突变可能导致年龄较小发病人中的心血管异常事件。剪切突变对 *FBNI* 基因的影响尚未有明确解释,多数研究为对个别剪切突变位点导致的外显子及内含子改变进行解释,如内含子 11 突变 c. 1468+5G>A 造成了外显子的移码改变,可导致主动脉事件<sup>[29]</sup>。

本研究中所发现的剪切位点突变 c. 2114-1G>C 位于 8-半胱氨酸 2 结构域。该结构域通常含 8 个保守的半胱氨酸残基,可能在 2 个蛋白质间相互作用中产生重要影响。研究表明,此类结构域变异可扰乱蛋白结构正常组装,导致原纤维蛋白及微纤维结构变得松散<sup>[25]</sup>。*FBNI* 基因中有多个 8-半胱氨酸 2 结构域,除了外显子 41 编码的 8-半胱氨酸 5 结构域具有 MASS 表型,其余皆具有典型或新生儿型 Marfan 综合征表型<sup>[30]</sup>。本研究患者年龄较小,已出现典型心血管、眼部及骨骼系统异常,可推论此突变位点对 *FBNI* 蛋白结构具重要影响。

先天性晶状体脱位的心血管合并症是可防可控的,眼科可能作为首诊科室,对于存在心血管病变风险患者应结合临床表型及基因筛查,进行早期预测和干预,以提高患者生活质量,甚至挽救患者生命。本研究中对 5 个 *FBNI* 突变位点进行文献回顾,并对基因与表型间的关联进行分析,以明确 *FBNI* 基因与表型间的关系提供理论依据。本研究的不足之处为收录样本量仍较小,患者随访时间较短,对于基因与表型的关联分析需继续扩大研究样本量,以完善中国人群突变频谱,进一步了解其发病机制。

利益冲突 本研究所有作者均声明不存在任何利益冲突

### 参考文献

- [1] Fuchs J, Rosenberg T. Congenital ectopia lentis. A Danish national survey[J]. Acta Ophthalmol Scand, 1998, 76(1): 20-26.
- [2] Sadiq MA, Vanderveen D. Genetics of ectopia lentis [J]. Semin Ophthalmol, 2013, 28(5-6): 313-320.
- [3] Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome [J]. Lancet, 2005, 366(9501): 1965-1976.
- [4] Chandra A, Charteris D. Molecular pathogenesis and management strategies of ectopia lentis [J]. Eye (Lond), 2014, 28(2): 162-168.

- [5] 夏文佼, 巩雪, 肖伟. 先天性晶状体脱位致病基因研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(4): 651-653.
- [6] Comeglio P, Evans AL, Brice G, et al. Identification of FBN1 gene mutations in patients with ectopia lentis and marfanoid habitus[J]. Br J Ophthalmol, 2002, 86(12): 1359-1362.
- [7] Zadeh N, Bernstein JA, Niemi AK, et al. Ectopia lentis as the presenting and primary feature in Marfan syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2011, 155(11): 2661-2668.
- [8] Faivre L, Collod-Beroud G, Loeyes BL, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study[J]. Am J Hum Genet, 2007, 81(3): 454-466.
- [9] Li J, Jia X, Li S, et al. Mutation survey of candidate genes in 40 Chinese patients with congenital ectopia lentis[J]. Mol Vis, 2014, 20: 1017-1024.
- [10] Zhao F, Pan X, Zhao K, et al. Two novel mutations of fibrillin-1 gene correlate with different phenotypes of Marfan syndrome in Chinese families[J]. Mol Vis, 2013, 19: 751-8.
- [11] 张莹, 张琳, 高凌根, 等. 马凡综合征 FBN1 基因突变及基因型关联研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2016, 16(4): 1792-1796.
- [12] Stheneur C, Collod-Beroud G, Faivre L, et al. Identification of the minimal combination of clinical features in probands for efficient mutation detection in the FBN1 gene[J]. Eur J Hum Genet, 2009, 17(9): 1121-1128.
- [13] Tynan K, Comeau K, Pearson M, et al. Mutation screening of complete fibrillin-1 coding sequence: report of five new mutations, including two in 8-cysteine domains[J]. Hum Mol Genet, 1993, 2(11): 1813-1821.
- [14] Loeyes B, Nuytinck L, Delvaux I, et al. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome[J]. Arch Intern Med, 2001, 161(20): 2447-2454.
- [15] Jin C, Yao K, Jiang J, et al. Novel FBN1 mutations associated with predominant ectopia lentis and marfanoid habitus in Chinese patients[J]. Mol Vis, 2007, 13: 1280-1284.
- [16] Robinson DO, Lin F, Lyon M, et al. Systematic screening of FBN1 gene unclassified missense variants for splice abnormalities[J]. Clin Genet, 2012, 82(3): 223-231.
- [17] Yoo EH, Woo H, Ki CS, et al. Clinical and genetic analysis of Korean patients with Marfan syndrome: possible ethnic differences in clinical manifestation[J]. Clin Genet, 2010, 77(2): 177-182.
- [18] Collod-Beroud G, Le Bourdelles S, Ades L, et al. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database[J]. Hum Mutat, 2003, 22(3): 199-208.
- [19] Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome[J]. Nat Genet, 2003, 33(3): 407-411.
- [20] Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment[J]. Curr Opin Genet Dev, 2007, 17(3): 252-258.
- [21] Milewicz DM, Urban Z, Boyd C. Genetic disorders of the elastic fiber system[J]. Matrix Biol, 2000, 19(6): 471-480.
- [22] Gao LG, Luo F, Hui RT, et al. Recent molecular biological progress in Marfan syndrome and Marfan-associated disorders[J]. Ageing Res Rev, 2010, 9(3): 363-368.
- [23] Kiotseoglou A, Sutherland GR, Moggridge JC, et al. The unravelling of primary myocardial impairment in Marfan syndrome by modern echocardiography[J]. Heart, 2009, 95(19): 1561-1566.
- [24] Schrijver I, Liu W, Odum R, et al. Premature termination mutations in FBN1: distinct effects on differential allelic expression and on protein and clinical phenotypes[J]. Am J Hum Genet, 2002, 71(2): 223-237.
- [25] Kieley CM, Rantamaki T, Child AH, et al. Cysteine-to-arginine point mutation in a 'hybrid' eight-cysteine domain of FBN1: consequences for fibrillin aggregation and microfibril assembly[J]. J Cell Sci, 1995, 108(3): 1317-1323.
- [26] Jensen SA, Iqbal S, Lowe ED, et al. Structure and interdomain interactions of a hybrid domain: a disulphide-rich module of the fibrillin/LTBP superfamily of matrix proteins[J]. Structure, 2009, 17(5): 759-768.
- [27] Wang WJ, Han P, Zheng J, et al. Exon 47 skipping of fibrillin-1 leads preferentially to cardiovascular defects in patients with thoracic aortic aneurysms and dissections[J]. J Mol Med (Berl), 2013, 91(1): 37-47.
- [28] Baudhuin LM, Kotzer KE, Lagerstedt SA. Increased frequency of FBN1 truncating and splicing variants in Marfan syndrome patients with aortic events[J]. Genet Med, 2015, 17(3): 177-187.
- [29] Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, et al. Evaluating Japanese patients with the Marfan syndrome using high-throughput microarray-based mutational analysis of fibrillin-1 gene[J]. Am J Cardiol, 2011, 108(12): 1801-1807.
- [30] Mcgrory J, Cole WG. Alternative splicing of exon 37 of FBN1 deletes part of an 'eight-cysteine' domain resulting in the Marfan syndrome[J]. Clin Genet, 1999, 55(2): 118-121.

(收稿日期: 2018-10-21 修回日期: 2019-02-19)

(本文编辑: 杜娟)

读者 · 作者 · 编者

## 本刊对统计学方法的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容, 分析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(如定量数据资料及定性数据资料的表达方式)、多个样本定量数据资料正态分布检验的名称及方差齐性检验的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计方法(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)以及检验标准。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。统计学的检验标准请提供为双侧检验或单侧性检验。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  $\bar{x}$ ; 中位数用英文大写  $M$ , 标准差用英文小写  $s$ , 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  $F$ , 卡方检验用希文小写  $\chi^2$ , 相关系数用英文小写  $r$ , 确定系数用  $R^2$ , 自由度用希文小写  $v$ ; 概率用英文大写  $P$ ; 检验水准用  $\alpha$ 。

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, 而不用对比组之间具有显著性(或非非常显著性)差异的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学量值和  $P$  值的具体数据, 如不能提供  $P$  值的具体数据时, 必须提供统计学量值如  $\chi^2$  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)