

# 常染色体显性遗传 Weill-Marchesani 综合征 基因型及临床表型分析

李杰 邢亚斯 栗占荣 秦方圆 戴淑真

450003 郑州, 河南省人民医院 郑州大学人民医院 河南省眼科研究所 河南省立眼科医院

通信作者: 戴淑真, Email: dsz997300056@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.07.006

**【摘要】 目的** 对 1 例 Weill-Marchesani 综合征 (WMS) 家系的致病基因进行筛查, 并探讨常染色体显性遗传性 WMS 基因型与表型的关系。**方法** 于 2016 年 9 月至 2017 年 7 月在河南省立眼科医院收集河南省疑似 WMS 一家系, 收集该家系成员外周血样本及临床资料, 采用全外显子组测序 (WES) 技术对家系成员致病基因进行筛查, 分析晶状体脱位相关基因 (*FBNI*、*ADAMTSL2*、*ADAMTSL4*、*TGFBR2*、*CBS*、*ADAMTS10* 和 *ADAMTS17*) 的变异, 并行相关基因多重连接探针扩增技术 (MLPA) 检测, 同期纳入 96 名健康者作为正常对照。检索既往相似遗传特征报道的原始文献, 归纳其突变类型及临床特征。**结果** 该家系成员的 WES 发现, *FBNI* 基因 NM\_000138.4; p. Gly1754Ser/c. 5260G>A 的新突变位点位于 42 号外显子, 生物学信息预测提示其具有高致病性, 符合家系共分离特征; 此家系存在身材矮小、短指/趾、关节僵硬临床特征, 眼部存在球形晶状体、晶状体脱位、中度近视和继发性青光眼等特征。既往共报道 4 个与 WMS 相关的 *FBNI* 突变, 其中 3 个位于 41-42 外显子上, 1 个为跨域 9-11 外显子的大片段缺失, 均表现为球形晶状体-身材矮小-短指/趾-关节僵硬的典型特征, 此外 WMS 患者常见厚皮症, 偶有心血管受累, 少数报道腹部隆凸、脐疝等特征。**结论** 本家系符合 WMS 的临床特征和遗传学诊断, 本次研究中发现了位于 *FBNI* 基因的新突变位点 c. 5260G>A。文献回顾分析显示 *FBNI* 基因的 41-42 号外显子突变是今后常染色体显性遗传 WMS 筛查的热点区域。

**【关键词】** Weill-Marchesani 综合征; *FBNI* 基因; 全外显子组测序; 临床表型

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81600775); 河南省眼科学与视觉科学重点实验室 国家临床重点专科建设项目

## Mutation analysis of the autosomal dominant Weill-Marchesani syndrome and genotype-phenotype review

Li Jie, Xing Yasi, Li Zhanrong, Qin Fangyuan, Dai Shuzhen

Henan Eye Institute, Henan Eye Hospital, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Dai Shuzhen, Email: dsz997300056@163.com

**[Abstract] Objective** To screen the disease-causing genes in an autosomal dominant (AD) Weill-Marchesani syndrome (WMS) family from Henan province in China, and to analyze the relationship between genotypes and phenotypes of the AD WMS. **Methods** A family with suspected WMS was collected and studied in Henan Eye Hospital from September 2016 to July 2017. Clinical data and genomic DNA of the families were analyzed and genetic variations were screened by whole-exome sequencing (WES). The candidate genes related to ectopia lentis (*FBNI*, *ADAMTSL2*, *ADAMTSL4*, *TGFBR2*, *CBS*, *ADAMTS10*, *ADAMTS17*) were analyzed, and multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) was applied. Novel variants were further evaluated by sequencing 96 normal individuals. The previous reports with similar genetic characteristics were reviewed and the mutation types and clinical features were summarized. Written informed consent was obtained from the participants or their guardians before the collection of their venous blood and clinical data. Ethical approval was obtained from the Institutional Review Board of Henan Eye Institute. **Results** The suspicious mutation of the c. 5260G>A was detected in exon 42 of the *FBNI* by WES in this family, which was predicted to be pathogenic and cosegregated with the disease; the clinical features of the patients in the family included proportionate short stature, brachydactyly, joint stiffness, and the ocular problems included microspherophakia, moderate myopia, secondary glaucoma. Four mutations of *FBNI* that related to WMS were reported in previous literature, and three of them were located in 41-42 exons and the others were the deletion of

exons 9–11. All patients had typical clinical features of microspherophakia, short stature, brachydactyly, joint stiffness. In addition, thick skin was common, heart defects were occasional, protuberant abdomen and umbilical hernia were rarely reported. **Conclusions** The affected members in this family are in according with the clinical and genetic diagnosis of WMS. A novel mutation (c. 5260G>A) in *FBNI* is discovered, which increases the spectrum of WMS mutation. The 41–42 exons of the *FBNI* are hotspot of mutation in WMS.

[Key words] Weill-Marchesani syndrome; *FBNI* gene; Whole-exome sequencing; Phenotype

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81600775); Henan Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, National Key Clinical Specialties Construction Program of China

Weill-Marchesani综合征(Weill-Marchesani syndrome, WMS)又称 Marfan 转化型综合征,表现为全身结缔组织受累的系统性疾病,眼部主要体征包括球形晶状体和晶状体脱位,全身特征与 Marfan 综合征相反,包括身材矮小、短指(趾)、关节僵硬等,遗传方式可为常染色体显性遗传或常染色体隐性遗传<sup>[1]</sup>。WMS 于 20 世纪 30 年代由 Weill 和 Marchesani 首次报道,1953 年 Probert 发现了常染色体显性遗传的 WMS。曾有研究报道了 128 例 WMS,常染色体隐性遗传者占 45%,常染色体显性遗传者占 39%,散发病例占 16%<sup>[2]</sup>。研究者曾在常染色体显性遗传 WMS 家系中发现了 *FBNI* 基因的杂合性突变<sup>[3]</sup>,但该突变并不能解释所有患病家系的发病模式。另有研究者报道了常染色体隐性遗传家系中的 *ADAMTS10* 致病基因,并在其他隐性家系中得到较好的验证<sup>[4]</sup>。分子生物学研究显示,微丝纤维沉积的减少及其调控的转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 信号增强是先天性晶状体脱位的共同致病基础,其中 *FBNI*-*ADAMTS* 系统发挥重要作用<sup>[5]</sup>。研究发现中国人绝大多数先天性晶状体脱位符合 Marfan 综合征的眼部表型<sup>[6]</sup>,WMS 作为先天性晶状体脱位的另一亚型报道较多,而临床工作中确非常少见。本研究中采用新一代测序技术对中国河南 1 例 WMS 家系 *FBNI* 基因突变进行筛查,结合既往报道对 *FBNI* 基因突变所致 WMS 的基因型及临床表型特点进行分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

于 2016 年 9 月至 2017 年 7 月在河南省立眼科医院纳入 1 例 WMS 疑似患者,并对其家系成员进行调查,同期纳入 96 名在河南省立眼科医院体检的健康者作为正常对照,正常对照者排除眼部及全身疾病。本研究经河南省立眼科医院伦理审查委员会批准 [HNEECKY-2017(6)号],研究过程获得患者或其监护人知情同意。

## 1.2 方法

**1.2.1 全外显子组测序** 采用全外显子组测序 (whole exons sequencing, WES) 技术对候选基因进行筛选。采集受试者外周静脉血白细胞制备基因组 DNA,按照 TIANamp Blood DNA Kit 试剂盒(北京 Tiangen Biotech 公司)说明书的操作步骤提取基因组 DNA,并用 NANOVue 超微量分光光度计(美国 GE 公司)检测 DNA 浓度及完整性。使用深圳华大基因研究院的商业 WES BGIseq500 平台 (<http://www.seq500.com/en/>) 进行测序。制备样本基因组 DNA 测序文库后,采用 BGI V4 59M 平台捕获外显子组,采用 BGIseq-500 平台测序,目标区域的测序数据量设置为 100X。数据通过 BWA 软件和参考基因组 hg19 进行比对,并通过 BGIseq-500 标准流程进行测序质量评估及注释数据分析。对 WES 发现的可疑突变采用 ABI377 型全自动 DNA 测序仪(美国 Applied Biosystems 公司)进行 DNA Sanger 测序,以证实突变位点及类型。应用 Sanger 测序在 96 名健康对照组中筛查可疑突变作为对照。

**1.2.2 多重连接探针扩增技术分析** 先证者 DNA 样本送检至广州金域基因检测公司,选择商业多重连接探针扩增技术 (multiplex ligation dependent probe amplification, MLPA) 服务筛查 *FBNI* 缺失和重复突变:采用试剂盒 SALSA P065-Marfan-1(荷兰 MRC&Holland 公司)检测样本,采用 GeneMarker V1.5 软件分析处理毛细管电泳结果。

**1.2.3 WMS 临床表型分析** 对本家系患者的临床表型进行描述,检索 PubMed 既往关于相似遗传特征报道的原始文献,归纳其致病基因变异特征及临床特征。

## 2 结果

### 2.1 先证者及其母亲的临床表型

本家系共 2 代 3 人,先证者(II 1),女,汉族,4 岁,于 2016 年 11 月 1 日首诊于河南省立眼科医院,其母亲为患者(I 2),其父亲(I 1)表型正常,遗传方式符合常染色体显性遗传。父母代诉 II 1 自幼双眼视力

差,验光结果显示右眼-4.25 DSC-1.25 DC×100°=0.05,左眼为-4.50 DSC-1.25 DC×60°=0.05,患儿双眼晶状体鼻上方脱位(图 1),眼底检查未见异常;眼轴长度:右眼 22.64 mm,左眼 22.52 mm;角膜曲率:右眼 7.78/7.61 mm,左眼 7.83/7.65 mm;前房深度:右眼 2.70 mm,左眼 2.83 mm;患儿双指/趾短,掌指关节僵硬(图 2);智力发育未发现异常,身高 78 cm,体质量 14 kg(图 3);超声心动图提示三尖瓣、主动脉瓣轻度返流,二尖瓣、肺动脉瓣微量返流。



图 1 患儿眼部裂隙灯显微镜表现 患儿晶状体鼻上方脱位 A:右眼 B:左眼 图 2 患儿手部和脚部表现 患儿短指症,掌指关节僵硬,短趾症 A:双手背外观 B:双手掌面和侧面外观 C:患儿双脚外观 图 3 患儿体形表现 患儿身材矮小

I 2,28 岁,自幼双眼视力差;左眼青光眼病史,可见角膜白斑,视力为无光感;右眼晶状体颞侧脱位(图 4),眼底呈豹纹状改变(图 5);右眼眼轴长度为 25.71 mm,角膜曲率为 7.87/7.33 mm,前房深度为

2.72 mm,晶状体厚度为 5.19 mm;患者身高 130 cm,双指/趾短,左手六指畸形,掌指关节僵硬(图 6)。

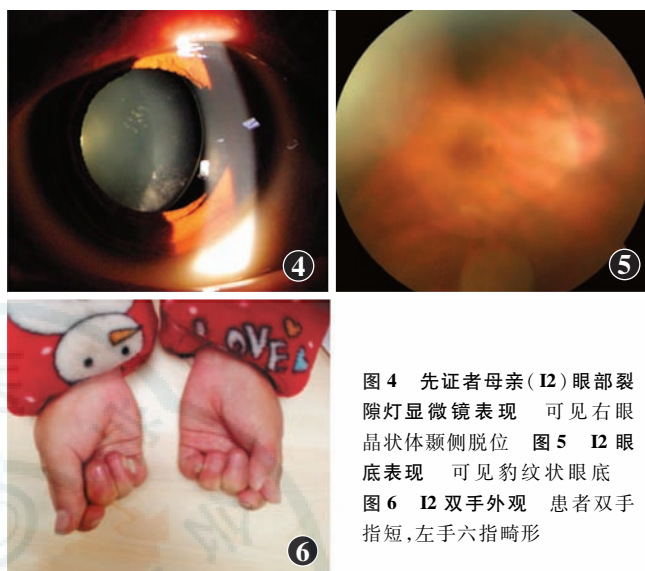


图 4 先证者母亲(I 2)眼部裂隙灯显微镜表现 可见右眼晶状体颞侧脱位 图 5 I 2 眼底表现 可见豹纹状眼底 图 6 I 2 双手外观 患者双手指短,左手六指畸形

## 2.2 患者家系基因测序结果

本次 WES 覆盖度为 99.87%,目标区域的平均测序深度为 182.52,共识别到 102 410 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)和 17 021 个插入、缺失突变。去除 dbSNP 后,剩余 1 529 个 SNP 和 3 259 个插入、缺失突变;晶状体脱位相关基因变异(*FBNI*、*TGFBR2*、*ADAMTSLA*、*ADAMTSL4*、*ADAMTS10*、*ADAMTS17*、*LTPB2* 和 *CBS*)分析共发现 26 个编码区变异,包括位于 *FBNI* 基因的新变异 NM\_000138.4:p.Gly1754Ser/c.5260G>A 和 25 个已知 SNP,根据千人基因组中的频率以及生物信息学分析,同时结合家系中的遗传性质可排除 25 个 SNP 的致病可能,证实 *FBNI*.c.5260G>A 为可疑致病突变,位于 42 号外显子,符合家系共分离分析。Sanger 测序法证实该突变存在,I 2 携带该突变,I 1 是正常野生型(图 7A,B)。*FBNI* 基因 NM\_000138.4:p.Gly1754Ser/c.5260G>A 是新突变位点,96 名健康者 Sanger 测序均无此突变。其他晶状体脱位相关基因 WES 结果未发现有意义的突变。

## 2.3 MLPA 检测

对 *FBNI* 基因进行 MLPA 检测,66 段外显子均在正常比例区间内,未检测到 *FBNI* 基因的大片段/重复突变(图 7C)。

## 2.4 资料回顾

归纳总结既往报道的 *FBNI* 相关 WMS 突变类型及临床表型,如表 1 所示。

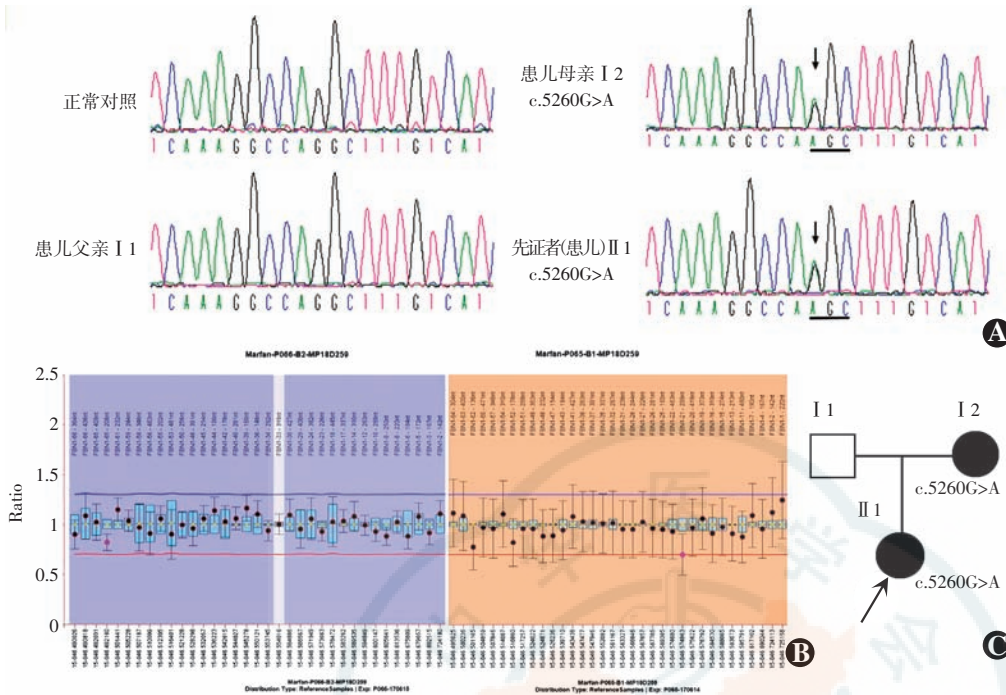


图 7 该家系基因分析结果 A: 正常对照与家系 Sanger 测序图可见患者家系 *FBNI*. c. 5260G>A 突变(箭头) B: 患者 *FBNI* 基因的 MLPA 片段比值均在正常比例区间 C: 患者家系图显示该突变符合家系共分离 □: 正常男性; ●: 女性患者; ↗: 先证者

表 1 *FBNI* 相关 WMS 突变类型及临床表型

外显子	突变类型	氨基酸改变	年龄(岁)	身高(cm)	眼部表现	骨骼表现	其他表现	心血管表现	文献
41	5074 _ 5097del	同框缺失 (R-S-L-C- Y-R-N-Y)	新生	男:142~157 女:135~140	球形晶状体、晶状体脱位、高度近视、白内障、青光眼	关节僵硬、短指(趾)短肢、皮肤增厚	腕管综合征	NA	[3,7]
42	c. 5242T> C	p. C1748R	4	149	球形晶状体、晶状体脱位、高度近视	关节僵硬、短指(趾)短肢、皮肤增厚、耳廓增厚、皮肤萎缩纹	隆凸腹、脐疝	急性胸主动脉剥离	[8]
42	c. 5243G> T	p. C1748F	3	78	球形晶状体、中度近视	短指(趾)短肢、面颊饱满	隆凸腹、甲状腺功能减退	NA	[9]
9-11	gDNA 7895bp incl ex. 9-11		7	身材矮小	球形晶状体、晶状体脱位、青光眼	关节僵硬、短指(趾)短肢、皮肤增厚	腕管综合征	正常	[7,10]

注: WMS: Weil-Marchesani 综合征; NA: 未行检查或记录

### 3 讨论

WMS 是先天性晶状体脱位的类型之一,然而临床上并不常见,丹麦登记的 396 例先天性晶状体脱位中 274 例可归入以下分类:68.2% 与 Marfan 综合征相关,21.2% 为晶状体脱位并虹膜移位,8% 为常染色体显性晶状体脱位,1.1% 为高胱氨酸尿症,0.7% 为 WMS,还有 0.7% 是亚硫酸氧化酶缺乏症<sup>[11]</sup>。以往关于中国人群先天性晶状体脱位的研究显示绝大部分病例符合国际 Marfan 综合征的 Ghent 标准,部分病例表现为不

完全型 Marfan 综合征,并被证实与 *FBNI* 基因相关<sup>[6]</sup>,我们先前的研究也发现了常染色体隐性遗传的 1 个 WMS 家系,患病者眼部具有高眼压、球形晶状体、晶状体脱位、高度近视(晶状体源性)表型,体格检查发现身材矮小-短指(趾)-晶状体脱位-关节僵硬,先证者曾接受动脉导管未闭手术,我们首先报道了位于 *ADAMTSL10* 上的 WMS 复杂合突变<sup>[6]</sup>。本研究中 WMS 家系为常染色显性遗传,患者均具有身材矮小-短指(趾)-关节受限的典型表现,此外位于 *FBNI* 基因上的新突变 c. 5260G>A 也可以确诊,因此该家系无论是临床特征上还是遗传学上均符合 WMS 的特征,是值得分析的典型病例。值得注意的是,先证者母亲还具有多指体征,既往未见相似报道,尚不明确其与 WMS 之间的联系。

Faivre 等<sup>[2]</sup>对既往文献报道的 128 例常染色体隐性遗传的 WMS 进行分析,发现常染色体隐性遗传的 WMS 各体征外显率

是 100%,常染色体显性遗传的 WMS 中表现为身材矮小者占 91.7%,短指者占 71.4%,浅前房者占 45.2%,且仅根据临床症状不能区分为哪种基因突变所致的类型。本研究中报道的 WMS 家系为常染色体显性遗传,2 例患者全身检查均符合 WMS 的典型临床表现,外显率均为 100%。我们之前报道的 *ADAMTSL10* 基因突变相关的常染色体隐性遗传 WMS 家系中先证者的父母为基因携带者,均有短指表现,显示常染色体隐性遗传的 WMS 单杂合子可具有部分临床体征,首次在基因水平证实了 WMS 隐性单杂合子不完全表型的这一

罕见遗传现象<sup>[6]</sup>。因此,常染色体显性或隐性遗传的 WMS 在疾病的表达及外显特征上具有特殊的遗传规律,需要进一步研究。

与先天性晶状体脱位相关的致病基因包括 *FBNI*、*ADAMTSL4*、*ADAMTS10*、*ADAMTS17*、*LTBP2* 和 *CBS* 等<sup>[12-15]</sup>,本研究中采用 WES 方法定位致病基因,根据千人基因组频率、遗传信息学分析以及疾病遗传方式等进行筛选,发现位于 *FBNI* 基因 42 号外显子上的 c. 5260G>A 为可疑致病突变。*FBNI* 基因编码的 FBNI 蛋白是构成细胞外微纤维的主要部分,它不仅是结缔组织重要组成部分,同时也参与体内 TGF- $\beta$  的调节,可引起微纤维代谢紊乱及 TGF- $\beta$  信号通路增强为表现的一系列疾病。既往报道 *FBNI* 基因 41~42 号外显子编码的 TGF- $\beta$  结合蛋白样结构域 5 (TGF- $\beta$ -binding protein-like domain 5, TB5) 的杂合性突变可引起身材矮小为特征的 Geleophysic 发育异常 (Geleophysic dysplasia, GD) 和 Acromicric 发育缺陷 (Acromicric dysplasia, AD),而 WMS 临床表型与上述疾病高度相似,区别仅在于有无球形晶状体及晶状体脱位<sup>[16]</sup>,因此提示该区域为常染色显性遗传 WMS 的重点筛查区域。既往研究的 WMS 与 *FBNI* 基因相关的突变特征除了高频发生的 41~42 号外显子上的错义突变外,拷贝数变异也是其主要的突变类型,然而,新一代测序技术在基因拷贝变异方面存在盲区,因此本研究中还采用了 MLPA 技术,排除了拷贝变异的可能。

本研究中总结了既往报道的 *FBNI* 基因相关的 4 例 WMS,3 例基因突变位于 41~42 号外显子,1 例位于 9~11 号外显子,其中 2 例为错义突变,2 例为缺失突变。2 例错义突变均涉及半胱氨酸的改变,导致类表皮生长因子区域的错误折叠<sup>[17]</sup>;而统计的 GD、AD 致病突变类型中半胱氨酸的改变可占半数以上<sup>[16]</sup>。本研究涉及的突变类型为谷氨酸转变为丝氨酸,占 1/4 以上,因此两者是 41~42 号外显子上常见的致病突变类型,推测 WMS 应是患者出生后即存在,但常因高度近视及青光眼检查时才发现球形晶状体及晶状体脱位的。文献<sup>[18]</sup>的记录显示患者存在眼球震颤、上睑下垂和小角膜表型,但 *FBNI* 基因相关的类型未见相关报道。文献显示男性身高均低于 160 cm,女性低于 140 cm,体型为正性肌力型;骨骼系统表型为圆脸和短指征,伴随掌指等关节僵硬,但无报道胸廓、脊柱等发育异常者。该病的其他特征包括皮肤增厚且无正常皱纹、腹部隆凸、脐疝等,偶见心血管系统异常,严重者可有主动脉夹层,但亦可完全正常者。

综上所述,本研究纳入的常染色体显性遗传 WMS

家系临床表型和遗传特点均符合 WMS 诊断标准,基因检测发现了位于 *FBNI* 基因的新突变 c. 5260G>A,补充了该病的突变频谱;对 *FBNI* 基因 41~42 号外显子突变引起的身材矮小-短指(趾)等临床特征性疾病中,*FBNI* 基因是今后显性 WMS 筛查的热点区域。

## 参考文献

- [1] Tsilou E, MacDonald IM. Weill-Marchesani Syndrome [M/OL]//Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington [initial: 2007-11-01. update: 2013-02-14]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1114/>.
- [2] Faivre L, Dollfus H, Lyonnet S, et al. Clinical homogeneity and genetic heterogeneity in Weill-Marchesani syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2003, 123(2): 204-207. DOI:10.1002/ajmg.a.20289.
- [3] Faivre L, Gorlin RJ, Wirtz MK, et al. In frame fibrillin-1 gene deletion in autosomal dominant Weill-Marchesani syndrome [J]. *J Med Genet*, 2003, 40(1): 34-36.
- [4] Dagonneau N, Benoit-Lasselin C, Huber C, et al. ADAMTS10 mutations in autosomal recessive Weill-Marchesani syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(5): 801-806. DOI:10.1086/425231.
- [5] Hubmacher D, Apte SS. Genetic and functional linkage between ADAMTS superfamily proteins and fibrillin-1: a novel mechanism influencing microfibril assembly and function [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(19): 3137-3148. DOI:10.1007/s00018-011-0780-9.
- [6] 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.
- [7] Wirtz MK, Samples JR, Kramer PL, et al. Weill-Marchesani syndrome - possible linkage of the autosomal dominant form to 15q21.1 [J]. *Am J Med Genet*, 1996, 65(1): 68-75. DOI:10.1002/(SICI)1096-8628(19961002)65:1<68::AID-AJMG11>3.0.CO;2-P.
- [8] Cecchi A, Ogawa N, Martinez HR, et al. Missense mutations in FBNI exons 41 and 42 cause Weill-Marchesani syndrome with thoracic aortic disease and Marfan syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(9): 2305-2310. DOI:10.1002/ajmg.a.36044.
- [9] Wang Y, Zhang H, Ye J, et al. Three novel mutations of the FBNI gene in Chinese children with acromelic dysplasia [J]. *J Hum Genet*, 2014, 59(10): 563-567. DOI:10.1038/jhg.2014.73.
- [10] Sengle G, Tsutsui K, Keene DR, et al. Microenvironmental regulation by fibrillin-1 [J/OL]. *PLoS Genet*, 2012, 8(1): e1002425 [2017-10-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22242013>. DOI:10.1371/journal.pgen.1002425.
- [11] Fuchs J, Rosenberg T. Congenital ectopia lentis. A Danish national survey [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 1998, 76: 20-26.
- [12] Ahram D, Sato TS, Kohilan A, et al. A homozygous mutation in ADAMTSL4 causes autosomal-recessive isolated ectopia lentis [J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 84(2): 274-278. DOI:10.1016/j.ajhg.2009.01.007.
- [13] Morales J, Al-Sharif L, Khalil DS, et al. Homozygous mutations in ADAMTS10 and ADAMTS17 cause lenticular myopia, ectopia lentis, glaucoma, spherophakia, and short stature [J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(5): 558-568. DOI:10.1016/j.ajhg.2009.09.011.
- [14] Kumar A, Duvvari MR, Prabhakaran VC, et al. A homozygous mutation in LTBP2 causes isolated microspherophakia [J]. *Hum Genet*, 2010, 128(4): 365-371. DOI:10.1007/s00439-010-0858-8.
- [15] Mulvihill A, Yap S, O'Keefe M, et al. Ocular findings among patients with late-diagnosed or poorly controlled homocystinuria compared with a screened, well-controlled population [J]. *J AAPOS*, 2001, 5(5): 311-315.
- [16] Le GC, Mahaut C, Wang LW, et al. Mutations in the TGF $\beta$  binding-protein-like domain 5 of FBNI are responsible for acromicric and geleophysic dysplasias [J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 89(1): 7-14. DOI:10.1016/j.ajhg.2011.05.012.
- [17] Werner JM, Knott V, Handford PA, et al. Backbone dynamics of a cEBF domain pair in the presence of calcium [J]. *J Mol Biol*, 2000, 296(4): 1065-1078. DOI:10.1006/jmbi.1999.3513.
- [18] 李凤鸣. 中华眼科学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1115.

(收稿日期: 2017-07-23 修回日期: 2018-05-03)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)