

· 综 述 ·

Fuchs角膜内皮营养不良相关致病基因研究进展

高凤婕 管怀进 季敏

南通大学附属医院眼科, 南通 226001

通信作者: 季敏, Email: amyji1234@hotmail.com

【摘要】 Fuchs角膜内皮营养不良(FECD)是一种双侧角膜内皮不可逆性损害的遗传性眼病,通常表现为角膜内皮细胞逐渐减少、基质水肿及视觉功能下降,严重者需要通过角膜移植恢复视力。然而,其具体发病机制尚未完全明确,目前的治疗手段主要局限于角膜移植和对症支持治疗。近年来,随着高通量测序和分子生物学技术的快速发展,多个与FECD相关的直接致病基因和间接致病基因被发现。直接致病基因(如COL8A2)通过改变蛋白质结构和功能直接引发疾病。间接致病基因(如TCF4、SLC4A11、ZEB1)可能通过调控RNA毒性、细胞氧化应激反应、细胞代谢以及角膜内皮细胞功能,加剧疾病的发生和发展。本文系统综述了已发现的FECD直接致病基因及间接致病基因的研究进展,并深入探讨这些基因所涉及的相关分子机制。同时总结了FECD目前潜在的治疗靶点和最新治疗策略,包括基因治疗、抗氧化治疗以及基于分子机制的药物筛选方法,为进一步探索其病理机制和开发新型治疗手段提供理论依据和研究方向。

【关键词】 Fuchs角膜内皮营养不良;发病机制;角膜;基因;研究进展

基金项目: 国家自然科学基金(82171038);江苏省卫生健康委科研项目(M2021084)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20241113-00309

Gene research progress of Fuchs endothelial corneal dystrophy

Gao Fengjie, Guan Huaijin, Ji Min

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China

Corresponding author: Ji Min, Email: amyji1234@hotmail.com

【Abstract】 Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD) is a bilateral inherited corneal disorder characterized by irreversible degeneration of the corneal endothelium. Clinically, it manifests as a progressive loss of corneal endothelial cells, stromal edema, and gradual deterioration of visual function. In advanced stages, corneal transplantation remains the mainstay treatment for restoring vision. However, the precise pathogenesis of FECD remains incompletely elucidated, and current therapeutic options are largely limited to corneal transplantation and symptomatic management. With the rapid development of high-throughput sequencing and molecular biological techniques, multiple genes closely associated with FECD have been identified. These genes can be categorized into direct pathogenic genes and indirect contributing genes. Direct pathogenic genes, such as COL8A2, directly contribute to disease advancement by altering protein structure and function. Additionally, mutations in indirect contributing genes, including TCF4, SLC4A11, and ZEB1, are thought to promote disease onset and progression by regulating RNA toxicity, oxidative stress response, cellular metabolism, and corneal endothelial cell function. This review systematically summarizes the research progress on both FECD-associated direct pathogenic genes and indirect contributing genes, with a detailed discussion of the molecular mechanisms involved. Furthermore, it highlights potential therapeutic targets and the latest treatment strategies, including gene therapy, antioxidant therapy, and drug screening approaches based on molecular mechanisms. These findings provide significant theoretical foundations and research directions for elucidating the molecular basis of FECD and facilitating the development of novel targeted therapies.

【Key words】 Fuchs endothelial corneal dystrophy; Pathogenesis; Cornea; Gene; Research progress

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82171038); Jiangsu Provincial Health Commission Project (M2021084)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20241113-00309



Fuchs 角膜内皮营养不良 (Fuchs endothelial corneal dystrophy, FECD) 是全球常见的角膜营养不良类型之一,其主要表现为角膜内皮细胞 (corneal endothelial cells, CEC) 的进行性丢失和后弹力层 (Descemet membrane, DM) 上形成角膜滴状赘疣 (guttae), 进而导致角膜透明度下降、视力逐渐下降,最终可能需要角膜移植恢复视力^[1], 因此, FECD 也是角膜移植的主要原因之一。FECD 的发病率存在人种、性别、地理位置差异。白种人发病率明显高于其他族群, 女性患病率高于男性^[2]。美国 40 岁以上的白种人中约有 4% 患有 FECD^[3], 而我国相关发病率尚无报道。根据发病年龄, FECD 分为早发型 (发病年龄约 30 岁且病情进展迅速) 和晚发型 (发病年龄在 50 岁以上且病情进展较缓慢), 其中晚发型更为常见。FECD 发病机制复杂, 但多认为与遗传相关, 多表现为不完全外显的常染色体显性遗传, 不同患者的发病形式和进展速度存在较大差异^[1], 具有较强的遗传异质性和表型异质性。直接致病突变通常通过家系共分离分析筛选得到, 其主要通过影响蛋白结构和功能导致 FECD; 而间接致病突变则通过调控基因表达、诱发 RNA 毒性等途径干扰细胞功能, 最终引发 FECD。基于全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS), 研究者发现了多个与 FECD 发病相关的遗传位点, 为进一步探索其发病机理提供了线索。本文就 FECD 相关致病基因研究进展进行综述。

1 直接致病突变

直接致病突变通常通过家系共分离分析鉴定, 此类突变致病性明确, 多呈家族性遗传, 且以常染色体显性遗传为主。直接致病基因 (如 COL8A2) 突变引起的 FECD 发病较为罕见, 多与早发型 FECD 相关。此类基因的显著特点是突变位点与功能缺陷之间存在较明确的因果关系, 其致病机制通常涉及蛋白质结构破坏、功能丧失, 最终引起 FECD 的发生和发展。

1.1 COL8A2

COL8A2 编码 $\alpha 2$ (VIII) 胶原链, 在人类 DM 中高度表达, 是构成 DM 的六角形晶格超微结构的重要成分, 在支撑 CEC, 维持角膜透明性中起重要作用^[4]。COL8A2 是早发型 FECD 的致病基因。Biswas 等^[4]在早发型常染色体显性遗传 FECD 一家系中首次报道了 COL8A2 基因 Gln455Lys 错义突变, 该突变将进化上保守且不带电荷的谷氨酰胺替换为带正电荷的赖氨酸, 破坏分子间化学键的形成和超分子组装的稳定性, 进而改变蛋白质的三级结构, 影响角膜 DM 的正常功能。研究者在携带外显率 100% 的 L450W 突变患者中, 观察到了 CEC 中央出现形小且圆的 guttae 和异常增厚的 DM, 并提出婴儿时期大量 COL8A2 就已经开始在 DM 内异常积聚和组装, 且 DM 的改变先于 CEC 数量、密度及形态学变化的观点, 随后在 Col8a2^{L450W/L450W} 敲入小鼠模型上得到证实^[5-6]。在韩国大量早发型 FECD 患者中也发现 COL8A2 的 Q455V 突变, 该突变使极性谷氨酰胺变为非极性的缬氨酸, 破坏了 DM 六角形晶格超微结构中 COL8A2 与其周边 2 个 COL8A1 蛋白的相互作用^[7]。Hwang 等^[8]的体外细胞实验和动物研究表明, COL8A2 在维持 CEC 形态和完整性方面也起关键作用, 可调控上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal

transition, EMT), 且与细胞活力、细胞增殖率、周期蛋白 D1 表达及 S 期细胞比例呈正相关。Col8a2^{L450W/L450W} 和 Col8a2^{Q455K/Q455K} 敲入小鼠均表现出 FECD 特征, 但角膜内皮层临床表现严重程度存在差异, L450W 表型较轻。此外, 这 2 种突变均影响蛋白质的正确折叠, 引发内质网应激反应和自噬过程的激活^[9]。在 Q455K 基因敲入小鼠模型中, 全基因组表达分析表明多个关键生物学过程的基因表达发生了显著变化, 包括细胞应激反应、蛋白质合成与代谢、蛋白质的正确折叠与处理、细胞凋亡以及转运蛋白的活性^[10]。Kim 等^[11]使用锂处理 Col8a2^{Q455K/Q455K} 敲入小鼠模型, 发现该 9 月龄小鼠 CEC 的自噬活性显著增强, 存活率明显提高, 表明锂对 CEC 具有保护作用, 可能在延缓 FECD 病理进展中具有潜在治疗价值。

1.2 FCD1-4

首个与晚发型 FECD 相关的基因位点 FCD1, 通过对 1 个 4 代家系 20 例患者进行的全基因组连锁分析, 将其定位于 13 号染色体。FCD1 位于一个跨越 26.4 Mb 的区域, 该区域包含核仁组织区、着丝粒、44 个基因以及大量重复 DNA 序列块, 尽管对该区域内 10 个候选基因的外显子进行了筛查, 但仍未确定致病基因, 且早发病例可能与基因纯合突变或突变基因间的相互作用有关^[12]。随后有研究者确认了第 2 个基因位点 FCD2, 位于 18q21.2-q21.32 区域。相较于 FCD1, FCD2 突变导致的 FECD 进展较慢, 但外显率更高 (85%)^[13]。由于 FCD2 仍表现出不完全外显率, 基因连锁分析和疾病单倍型的推导更加复杂, 难以准确定位具体致病基因。2009 年, Riazuddin 等^[14]发现了第 3 个基因位点 FCD3, 位于 5q33.1-q35.2, 发病年龄通常较晚且症状较轻, 这可能归因于突变对基因功能的轻微影响或较强的环境修饰作用。然而, FCD3 基因的具体鉴定仍需进一步的家系筛查和功能验证研究。之后, 该团队定位了染色体 9p22.1-p24.1 上的第 4 个基因位点 FCD4, 该位点与 FECD 严重临床表型相关^[15]。研究发现, 同时携带 ZEB1 p.Q840P 突变及 9p 区域疾病相关单倍型的患者可表现出更严重的 FECD 表型, 包括大量 guttae 和显著角膜水肿 (Krachmer 评分 6 分)^[15]。该研究提示, FECD 的发病可能并非由单一基因突变引起, 而是多个基因共同作用或受遗传修饰因子调控的结果。此外, 不同家族可能涉及不同突变形式, 这进一步增加了具体致病基因鉴定及发病机制解析的难度。上述区域内具体致病基因的鉴定及相关发病机制的解析仍需进一步深入研究和探索。

2 间接致病突变

间接致病基因通常通过对散发人群的 GWAS 等方法鉴定, 其主要通过调控基因表达、RNA 毒性等途径间接导致 FECD。此类突变较为常见, 与晚发型 FECD 具有高度相关性。间接致病突变通常呈现不完全外显性, 具有显著的临床表现异质性。其突变位点通常位于基因的非编码区或调控元件区域, 通过影响 RNA 的稳定性、剪接或转录调控, 间接改变基因功能, 进而引发细胞功能异常。

2.1 TCF4

TCF4 (又名 E2-2) 位于 18q21.1, 是碱性螺旋-环-螺旋结构

(basic helix-loop-helix, bHLH)转录因子E蛋白家族中的关键成员^[16]。该基因通过与DNA结合及与其他蛋白相互作用,调控细胞生长分化和多种发育过程^[17]。在美国和欧洲,超过70%的晚发型FECD由*TCF4*突变所致^[18]。

Baratz等^[19]对280例晚发型FECD患者和410名健康人行GWAS检测发现,*TCF4*基因突变与晚发型FECD高度相关。携带*TCF4*纯合子突变使患病风险增加了30倍,且每携带1个额外风险等位基因,患病风险增加5.47倍。Afshari等^[20]进一步证实了*TCF4*基因在CEC中高度表达,其突变与晚发型FECD具有很强的相关性,同时发现*TCF4*基因突变体rs784257与rs613872之间存在强连锁不平衡,两者与*TCF4*基因中CTG18.1三核苷酸重复序列(trinucleotide repeat, TNR)扩增也存在中度连锁不平衡,推测*TCF4*基因中的多个遗传变异可能通过连锁不平衡相互关联,共同影响该基因的功能或表达,从而导致或加重晚发型FECD的发生风险。

然而,*TCF4*突变具有明显的性别差异性和种族多样性,如*TCF4* rs784257突变在男性FECD患者中更为常见^[19]; *TCF4*非编码区的CTG TNR扩增在日本晚发型FECD患者中较为罕见,但在中国晚发型FECD患者中则可能是致病突变^[21]。此外,CTG18.1等位基因的扩增与新加坡华裔晚发型FECD人群具有很强的相关性,而高加索人群关键单核苷酸多态性rs613872的影响在该华裔人群中并不显著,提示种族多样性在遗传易感性与疾病表现之间存在关联^[22]。

TNR的异常扩增在晚发型FECD的发病机制中起重要作用^[21-23]。*TCF4*基因内含子的CTG重复扩增形成具有高突变率的TNR^[24],其转录产物折叠成为异常的发夹结构并在CEC核内积聚,这些RNA分子捕获并耗竭剪接因子肌盲样蛋白1(muscleblind-like protein 1, MBNL1),导致剪接失调、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)基因的表达改变,从而激活纤维化通路并引起线粒体功能障碍,最终表现为guttæ等临床症状^[22-23, 25]。在晚发型FECD患者的CEC中,CTG·CAG扩增还会产生重复相关非AUG起始翻译(repeat-associated non-AUG translation, RAN)蛋白,这些蛋白通过非传统的阅读框翻译并在病灶处积聚,揭示了不同于RNA毒性的另一致病机制^[26]。此外,*TCF4*的过表达通过非EMT途径加速CEC迁移,并破坏微管稳定性,进一步加剧FECD的病理进程^[27]。

2.2 DMPK

位于19q13.32染色体上的*DMPK*基因作为一种蛋白激酶,其3'非翻译区包含5~37个CTG重复序列。在3'非翻译区中的CTG TNR扩展超过50个时,会引起强直性肌营养不良1型(myotonic dystrophy type 1, DM1)的发病。其发病机制主要为CTG重复序列异常扩增导致前体mRNA在细胞核内逐渐积累,产生RNA毒性和捕获剪接调节蛋白(MBNL1和CUGBP1),使这些蛋白聚集于细胞核内,从而引起*DMPK*基因的剪接异常,表现为成人期剪接模式的抑制。这种剪接失调可导致心脏传导异常、骨骼肌萎缩等组织功能障碍^[23, 28]。晚发型FECD和DM1的细胞核RNA聚集体的形态相同,提示晚发型FECD和DM1可能具有共同的病理生理机制^[23]。进一步研究表明,DM1的

CAG·CTG扩增突变可通过不依赖传统AUG起始密码子的RAN翻译产生蛋白质。这些蛋白质在多个阅读框中翻译生成,形成单一类型的多肽(如多谷氨酰胺、多丙氨酸等),并在病灶部位大量积累。在FECD患者的CEC中也检测出相同的RAN蛋白^[29]。研究显示,DM1患者中晚发型FECD的患病率达46%^[29],进一步支持了DM1与FECD之间的病理生理学关联。在同时罹患DM1和晚发型FECD患者的CEC中,已检测到MBNL1和DMPK CUG RNA在细胞核RNA聚集体内共定位。此外,DM1家族中FECD患病率为36%^[30],家族成员外周血第二代高通量测序数据表明*DMPK*重复扩增与FECD共分离,且*TCF4*基因为野生型。尽管遗传性晚发型FECD与罕见的*DMPK*重复扩增突变存在一定关联,但该突变可能仅升高了DM1患者晚发型FECD的发病率^[31]。目前,关于*DMPK*突变型动物模型中角膜内皮的系统检查与分析尚不充分,有待进一步探索。

2.3 SLC4A11

*SLC4A11*基因编码的NaBC1蛋白在CEC的基底外侧膜和线粒体内膜上执行多种功能,包括:调节跨膜水分子转运^[32]、促进谷氨酰胺代谢以提供能量^[33]、抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成^[34]、维持乳酸-H⁺通道活性^[35]、直接与DM结合并发挥细胞黏附分子的作用^[36]、在氧化应激下通过核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)机制增强表达^[37-38]。

2008年,Vithana等^[39]首次在中国、印度晚发型FECD患者中发现了*SLC4A11*基因3个错义突变(E399K、G709E和T754M)及1个缺失突变(c.99_100delTC)。突变导致*SLC4A11*蛋白无法正确折叠,以单体或不完全折叠形式积累于细胞内,并被内质网降解。北欧家族性患者中发现的*SLC4A11* G742R成为晚发型FECD的首个家族性遗传位点^[40]。此外,*SLC4A11*突变也与先天性遗传性内皮营养不良相关^[41-42]。携带*SLC4A11* c.1158C>A(p.C386*)纯合突变的1例37岁韩国女性患者被诊断为先天性遗传性内皮营养不良,而其母亲因携带同一位点的杂合突变被诊断为晚发型FECD,其角膜中央存在无症状的guttæ^[43-44]。*Slc4a11*敲除小鼠模型表现出典型的晚发型FECD特征,包括DM中的guttæ、角膜厚度增加、CEC形态异常、CEC密度下降、内皮细胞黏附连接破坏以及内皮泵功能受损;此外,CEC的ROS水平和基质乳酸浓度显著升高^[45]。这种小鼠模型FECD进展迅速,通常在14 d内出现显著病理变化^[45]。

2.4 ZEB1

ZEB1(原称*TCF8*)编码位于10号染色体的锌指转录因子,其表达受*TCF4*调控,在EMT过程中发挥关键作用^[46]。*ZEB1*含有1个两侧由锌指结构包围的同源域,两者协同作用,识别并结合特定的DNA序列,参与胚胎发育、抑制I型胶原蛋白表达以及介导EMT^[47-48]。在66例散发和8例遗传性的新加坡籍华裔晚发型FECD患者中(男女比约3:1),仅发现1例*ZEB1*杂合突变(p.N696S)^[49]。在高加索人群晚发型FECD患者中,检测到5个杂合错义变异:p.N78T、p.Q810P、p.Q840P、p.A905G和p.P649A,这些变异与9p染色体上的*FCD4*相互作用,导致更严重的FECD表型,且预后较差。*ZEB1*与FECD的部分共分离现

象进一步支持了晚发型 FECD 的部分显性遗传模式^[50]。转录组数据支持 *ZEB1* 在 CEC 中的表达,但仅部分功能分析表明某些突变(p.Gln810Pro)具有致病性^[51-53]。在 FECD 患者的离体角膜内皮组织中,*ZEB1* 的高度表达通过激活转化生长因子- β 信号通路并抑制上皮标志物(如 E-钙粘蛋白)的表达,进而诱导 CEC 的 EMT 过程^[15]。而 ECM 过度表达并沉积在 DM,形成 guttae,是 FECD 的特征性临床表现。Okumura 等^[54]在建立的 FECD 患者永生 CEC 系中发现,*ZEB1* 的表达显著上调,且伴随 ECM 的积累;采用小干扰 RNA 敲低 *ZEB1* 后发现,该细胞系的 ECM 产生量显著减少。这些发现进一步表明,*ZEB1* 可能通过调控 EMT 途径和 ECM 合成,促进 FECD 的发生。

2.5 LOXHD1

LOXHD1 编码一种含有 15 个 PLAT(聚胱氨酸-1、脂氧合酶、 α 毒素)结构域的进化保守蛋白质,这些 PLAT 结构域可能有助于将蛋白锚定在细胞膜上,参与多种细胞过程^[31,55]。研究者利用目标外显子捕获技术,覆盖了 FCD2 家族所在 36 Mb 区域内的 134 个基因外显子,发现了 *LOXHD1* R547C 突变,并在 200 余例散发晚发型 FECD 病例中发现了 15 个额外的杂合突变。生物信息学分析表明,这些突变可能干扰蛋白质的正常界面和蛋白质-蛋白质相互作用,并导致细胞内异常聚集现象^[56]。对 1 404 例晚发型 FECD 病例和 2 564 名欧洲血统对照组进行的 GWAS 显示,*LOXHD1* 与晚发型 FECD 存在显著但适度的关联,其中最显著的单核苷酸多态性为 rs450997。进一步的免疫组织化学分析表明,突变患者的 *LOXHD1* 蛋白在 CEC 和增厚的 DM 中形成异常积聚,类似于 *TCF4* 突变所导致的 RNA 核聚集,提示其可能在 FECD 的发病机制中发挥作用^[57]。在 *Loxhd1*^{T1308X} 靶向敲入小鼠模型(第 10 个 PLAT 重复区域突变小鼠)中,研究团队揭示了 *LOXHD1* 在毛束发育及成熟毛细胞机械转导激活过程中的关键作用。在突变小鼠中,尽管毛束形态和顶端连接的数量未出现明显变化,且参与机械转导的关键蛋白依然定位正常,但这些蛋白复合物的功能未能正常激活,导致毛细胞无法进行有效的机械转导^[58]。尽管 CEC 不像耳蜗毛细胞那样进行机械转导,但其能够感知并响应外部机械刺激,通过特定机制感知机械力,并调节角膜的透明度、水合作用及细胞形态与功能。在 FECD 的发病机制中,CEC 对机械刺激的响应可能会发挥一定作用,然而其具体机制仍需要进一步研究和探索。

2.6 AGBL1

AGBL1 是位于 15 号染色体长臂上的去谷氨酰化酶 1 基因,主要功能是通过控制微管蛋白上的谷氨酰化侧链长度,维持微

管的稳定性和动态平衡以保证细胞骨架稳定性。在一项针对 3 代家系中 12 例晚发型 FECD 患者的 GWAS 中,Riazuddin 等^[59]发现该家系的 3p 和 15q 染色体区域存在连锁性,但这 2 个区域的单独某一位点不足以完全解释该病的发病机制。随后,进一步通过第二代测序分析,发现 15 号染色体上的 *AGBL1* 基因存在 c.3082C>T 突变,导致该基因编码的蛋白质提前截断(p.R1028*),可能影响其正常功能;采用免疫荧光、实时荧光定量逆转录 PCR 等分子生物学技术,进一步验证了 *AGBL1* 在 CEC 中的低表达。构建 *AGBL1* 野生型和突变型蛋白后,免疫共沉淀实验结果显示,突变型 *AGBL1* 蛋白与 TCF4 的结合亲和力显著降低^[59]。有研究者认为 *TCF4* 可能是 *AGBL1* 的酶靶点,两者之间可能存在相互作用,该假设仍需进一步验证^[31]。

3 治疗及展望

目前针对 FECD 的治疗研究主要集中于氧化应激、内质网应激以及 *TCF4* 基因的 CTG 重复扩展等关键致病机制。Okumura 等^[60]研究发现 ROCK 酶抑制剂 Y-27632 和 Y-39983 可促进 hCECs 的黏附、增殖并抑制其凋亡,同时减轻兔及灵长类 FECD 动物模型的中央角膜水肿。其中,局部应用 Y-27632 还能改善 FECD 患者的角膜水肿,提高视力,并被进一步研究作为治疗角膜内皮疾病的潜在滴眼液。N-乙酰半胱氨酸作为一种抗氧化剂和自由基清除剂,在体外细胞模型和小鼠等动物体内模型中被证实可降低内质网应激和氧化应激中的 hCECs 死亡率并抑制 FECD 中的 EMT,但仍缺少相关的临床研究证据^[61]。现有研究表明,萝卜硫素通过增强 Nrf2 核定位、减少 p53 介导的凋亡、上调抗氧化防御机制并降低 ROS 生成,为恢复 FECD 中 hCECs 的 Nrf2 功能提供了新的治疗靶点^[62]。RNA 靶向治疗和基因编辑为 FECD 治疗提供了新方向:反义寡核苷酸靶向 *TCF4* 基因 CTG 重复扩增可减轻 RNA 毒性,但其临床应用仍需解决递送系统构建、安全性及剂量优化等问题^[63];RNA 干扰可能通过调控微小 RNA 表达减少 ECM 生成^[64];CRISPR/Cas9 基因编辑技术有望直接修饰致病突变,但仍需克服高效、安全的递送系统构建及脱靶效应等技术挑战。

4 结语

FECD 的临床表型及发病机制复杂多样,涉及多个致病基因及其相关生物学通路(表 1)。尽管目前对上述基因的研究已为 FECD 致病机制探讨提供了重要线索,但具体调控机制仍需进一步探索。未来,随着基因组学、蛋白质组学等技术的发展,

表 1 Fuchs 角膜内皮营养不良致病基因及其相关分子机制

基因	致病机制	发病比例	作用影响
<i>TCF4-DMPK</i>	RNA 毒性及 RAN 翻译	高	RNA 剪接调控紊乱,引起蛋白质功能异常或结构紊乱 ^[21,23,25]
<i>COL8A2</i>	内质网应激	中	蛋白折叠异常、未折叠蛋白反应激活、引发细胞凋亡 ^[8-10]
<i>SLC4A11</i>	氧化应激	低	ROS 累积 ^[45] ,导致线粒体功能障碍
<i>ZEB1(TCF8)</i>	EMT	低	EMT 激活,促进角膜内皮细胞向纤维母细胞样细胞转化,影响组织结构 ^[46,49]
<i>AGBL1</i>	细胞骨架与微管调控	低	微管稳定性丧失,影响细胞形态和功能 ^[59] ,可能干扰细胞分裂和迁移 ^[31]
<i>LOXHD1</i>	机械应力	低	角膜内皮细胞形态的稳定性破坏,可能影响细胞响应机械力的能力 ^[57-58]

注:EMT:上皮-间质转化;ROS:活性氧



有望更深入地理解疾病的发生和发展过程,为个体化治疗和基因靶向疗法的开发提供新思路。后续研究可能有助于实现早期诊断和干预,改善FECD患者的视觉功能和生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Amador C, Shah R, Ghiam S, et al. Gene therapy in the anterior eye segment[J]. *Curr Gene Ther*, 2022, 22(2): 104–131. DOI: 10.2174/1566523221666210423084233.
- [2] Matthaehi M, Hribeek A, Clahsen T, et al. Fuchs endothelial corneal dystrophy: clinical, genetic, pathophysiologic, and therapeutic aspects [J]. *Annu Rev Vis Sci*, 2019, 5: 151–175. DOI: 10.1146/annurev-vision-091718-014852.
- [3] Zhang X, Yu Z, Westfall AK, et al. Transcriptomic analysis implicates the involvement of RBM20 in Fuchs' endothelial corneal dystrophy with TCF4 repeat expansion[J/OL]. *PLoS One*, 2025, 20(9): e0332512[2025-09-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40961119/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0332512.
- [4] Biswas S, Munier FL, Yardley J, et al. Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy[J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(21): 2415–2423. DOI: 10.1093/hmg/10.21.2415.
- [5] Leonard BC, Jalilian I, Raghunathan VK, et al. Biomechanical changes to Descemet's membrane precede endothelial cell loss in an early-onset murine model of Fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 180: 18–22. DOI: 10.1016/j.exer.2018.11.021.
- [6] Gottsch JD, Sundin OH, Liu SH, et al. Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early-onset subtype of fuchs corneal dystrophy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(6): 1934–1939. DOI: 10.1167/iops.04-0937.
- [7] Mok JW, Kim HS, Joo CK. Q455V mutation in COL8A2 is associated with Fuchs' corneal dystrophy in Korean patients[J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23(4): 895–903. DOI: 10.1038/eye.2008.116.
- [8] Hwang JS, Ma DJ, Choi J, et al. COL8A2 regulates the fate of corneal endothelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(11): 26. DOI: 10.1167/iops.61.11.26.
- [9] Meng H, Matthaehi M, Ramanan N, et al. L450W and Q455K Col8a2 knock-in mouse models of Fuchs endothelial corneal dystrophy show distinct phenotypes and evidence for altered autophagy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 1887–1897. DOI: 10.1167/iops.12-11021.
- [10] Matthaehi M, Hu J, Meng H, et al. Endothelial cell whole genome expression analysis in a mouse model of early-onset Fuchs' endothelial corneal dystrophy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 1931–1940. DOI: 10.1167/iops.12-10898.
- [11] Kim EC, Meng H, Jun AS. Lithium treatment increases endothelial cell survival and autophagy in a mouse model of Fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(8): 1068–1073. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302881.
- [12] Sundin OH, Jun AS, Broman KW, et al. Linkage of late-onset Fuchs corneal dystrophy to a novel locus at 13pTel-13q12.13[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(1): 140–145. DOI: 10.1167/iops.05-0578.
- [13] Sundin OH, Broman KW, Chang HH, et al. A common locus for late-onset Fuchs corneal dystrophy maps to 18q21.2-q21.32[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(9): 3919–3926. DOI: 10.1167/iops.05-1619.
- [14] Riazuddin SA, Eghrari AO, Al-Saif A, et al. Linkage of a mild late-onset phenotype of Fuchs corneal dystrophy to a novel locus at 5q33.1-q35.2 [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(12): 5667–5671. DOI: 10.1167/iops.09-3764.
- [15] Riazuddin SA, Zaghloul NA, Al-Saif A, et al. Missense mutations in TCF8 cause late-onset Fuchs corneal dystrophy and interact with FCD4 on chromosome 9p[J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 86(1): 45–53. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.12.001.
- [16] Forrest MP, Hill MJ, Quantock AJ, et al. The emerging roles of TCF4 in disease and development[J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(6): 322–331. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.01.010.
- [17] Zarouchlioti C, Efthymiou S, Facchini S, et al. Tissue-specific TCF4 triplet repeat instability revealed by optical genome mapping[J]. *EBioMedicine*, 2024, 108: 105328. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105328.
- [18] Wieben ED, Baratz KH, Aleff RA, et al. Gene expression and missplicing in the corneal endothelium of patients with a TCF4 trinucleotide repeat expansion without Fuchs' endothelial corneal dystrophy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(10): 3636–3643. DOI: 10.1167/iops.19-27689.
- [19] Baratz KH, Tosakulwong N, Ryu E, et al. E2-2 protein and Fuchs's corneal dystrophy[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(11): 1016–1024. DOI: 10.1056/NEJMoa1007064.
- [20] Afshari NA, Igo RP, Morris NJ, et al. Genome-wide association study identifies three novel loci in Fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14898. DOI: 10.1038/ncomms14898.
- [21] Fautsch MP, Wieben ED, Baratz KH, et al. TCF4-mediated Fuchs endothelial corneal dystrophy: insights into a common trinucleotide repeat-associated disease[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 81: 100883. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100883.
- [22] Xing C, Gong X, Hussain I, et al. Transethnic replication of association of CTG18.1 repeat expansion of TCF4 gene with Fuchs' corneal dystrophy in Chinese implies common causal variant[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(11): 7073–7078. DOI: 10.1167/iops.14-15390.
- [23] Du J, Aleff RA, Soragni E, et al. RNA toxicity and missplicing in the common eye disease Fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(10): 5979–5990. DOI: 10.1074/jbc.M114.621607.
- [24] Orr HT, Zoghbi HY. Trinucleotide repeat disorders[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2007, 30: 575–621. DOI: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.113042.
- [25] Bhattacharyya N, Chai N, Hafford-Tear NJ, et al. Deciphering novel TCF4-driven mechanisms underlying a common triplet repeat expansion-mediated disease[J/OL]. *PLoS Genet*, 2024, 20(5): e101230 [2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38713708/>. DOI: 10.1371/journal.pgen.101230.
- [26] Soragni E, Petrosyan L, Rinkoski TA, et al. Repeat-associated non-ATG (RAN) translation in Fuchs' endothelial corneal dystrophy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(5): 1888–1896. DOI: 10.1167/iops.17-23265.
- [27] Yan J, Mehta S, Patel K, et al. Transcription factor 4 promotes increased corneal endothelial cellular migration by altering microtubules in Fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 10276. DOI: 10.1038/s41598-024-61170-8.
- [28] Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: an update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(4): 594–606. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.05.019.
- [29] Mootha VV, Hansen B, Rong Z, et al. Fuchs' endothelial corneal dystrophy and RNA foci in patients with myotonic dystrophy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(11): 4579–4585. DOI: 10.1167/iops.17-22350.
- [30] Winkler NS, Milone M, Martinez-Thompson JM, et al. Fuchs' endothelial corneal dystrophy in patients with myotonic dystrophy, type 1[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(7): 3053–3057. DOI: 10.1167/iops.17-23160.
- [31] Ong Tone S, Kocaba V, Böhm M, et al. Fuchs endothelial corneal dystrophy: the vicious cycle of Fuchs pathogenesis[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 80: 100863. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100863.
- [32] Vilas GL, Loganathan SK, Liu J, et al. Transmembrane water-flux through SLC4A11: a route defective in genetic corneal diseases[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(22): 4579–4590. DOI: 10.1093/hmg/ddt307.
- [33] Zhang W, Frausto R, Chung DD, et al. Energy shortage in human and mouse models of SLC4A11-associated corneal endothelial dystrophies [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(8): 39. DOI: 10.1167/iops.61.8.39.
- [34] Ogando DG, Choi M, Shyam R, et al. Ammonia sensitive SLC4A11 mitochondrial uncoupling reduces glutamine induced oxidative stress



- [J]. Redox Biol, 2019, 26: 101260. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101260.
- [35] Ogando DG, Bonanno JA. RNA sequencing uncovers alterations in corneal endothelial metabolism, pump and barrier functions of Slc4a11 KO mice[J]. Exp Eye Res, 2022, 214: 108884. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108884.
- [36] Malhotra D, Jung M, Fecher-Trost C, et al. Defective cell adhesion function of solute transporter, SLC4A11, in endothelial corneal dystrophies[J]. Hum Mol Genet, 2020, 29(1): 97–116. DOI: 10.1093/hmg/ddz259.
- [37] Guha S, Chaurasia S, Ramachandran C, et al. SLC4A11 depletion impairs NRF2 mediated antioxidant signaling and increases reactive oxygen species in human corneal endothelial cells during oxidative stress [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4074. DOI: 10.1038/s41598-017-03654-4.
- [38] Guha S, Roy S. Enhanced expression of SLC4A11 by tert - Butylhydroquinone is mediated by direct binding of Nrf2 to the promoter of SLC4A11[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 167: 299–306. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.006.
- [39] Vithana EN, Morgan PE, Ramprasad V, et al. SLC4A11 mutations in Fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(5): 656–666. DOI: 10.1093/hmg/ddm337.
- [40] Riazuddin SA, Vithana EN, Seet LF, et al. Missense mutations in the sodium borate cotransporter SLC4A11 cause late-onset Fuchs corneal dystrophy[J]. Hum Mutat, 2010, 31(11): 1261–1268. DOI: 10.1002/humu.21356.
- [41] Chung DD, Chen AC, Choo CH, et al. Investigation of the functional impact of CHED- and FECD4-associated SLC4A11 mutations in human corneal endothelial cells[J/OL]. PLoS One, 2024, 19(1): e0296928 [2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38252645/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0296928.
- [42] Peshkar-Kulkarni S, Chung DD, Aldave AJ. Antioxidant MitoQ increases viability of human corneal endothelial cells with congenital hereditary endothelial dystrophy-associated SLC4A11 mutations[J]. Ophthalmic Genet, 2025, 46(2): 166–173. DOI: 10.1080/13816810.2025.2450455.
- [43] Chaurasia S, Ramappa M, Annapurna M, et al. Coexistence of congenital hereditary endothelial dystrophy and Fuchs endothelial corneal dystrophy associated with SLC4A11 mutations in affected families[J]. Cornea, 2020, 39(3): 354–357. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002183.
- [44] Kim JH, Ko JM, Tchah H. Fuchs Endothelial corneal dystrophy in a heterozygous carrier of congenital hereditary endothelial dystrophy type 2 with a novel mutation in SLC4A11[J]. Ophthalmic Genet, 2015, 36(3): 284–286. DOI: 10.3109/13816810.2014.881510.
- [45] Murugan S, de Campos VS, Ghag SA, et al. Characterization of a novel mouse model for Fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024, 65(4): 18. DOI: 10.1167/iovs.65.4.18.
- [46] Vedana G, Villarreal G, Jun AS. Fuchs endothelial corneal dystrophy: current perspectives[J]. Clin Ophthalmol, 2016, 10: 321–330. DOI: 10.2147/OPTH.S83467.
- [47] Ikeda K, Kawakami K. DNA binding through distinct domains of zinc-finger-homeodomain protein AREB6 has different effects on gene transcription[J]. Eur J Biochem, 1995, 233(1): 73–82. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1995.073.1.x.
- [48] Cano A, Portillo F. An emerging role for class I bHLH E2-2 proteins in EMT regulation and tumor progression[J]. Cell Adh Migr, 2010, 4(1): 56–60. DOI: 10.4161/cam.4.1.9995.
- [49] Krafchak CM, Pawar H, Moroi SE, et al. Mutations in TCF8 cause posterior polymorphous corneal dystrophy and ectopic expression of COL4A3 by corneal endothelial cells[J]. Am J Hum Genet, 2005, 77(5): 694–708. DOI: 10.1086/497348.
- [50] Mehta JS, Vithana EN, Tan DT, et al. Analysis of the posterior polymorphous corneal dystrophy 3 gene, TCF8, in late-onset Fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(1): 184–188. DOI: 10.1167/iovs.07-0847.
- [51] Lechner J, Dash DP, Muszynska D, et al. Mutational spectrum of the ZEB1 gene in corneal dystrophies supports a genotype-phenotype correlation[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(5): 3215–3223. DOI: 10.1167/iovs.13-11781.
- [52] Chung DW, Frausto RF, Ann LB, et al. Functional impact of ZEB1 mutations associated with posterior polymorphous and Fuchs' endothelial corneal dystrophies[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(10): 6159–6166. DOI: 10.1167/iovs.14-15247.
- [53] Ligocki AJ, Fury W, Gutierrez C, et al. Molecular characteristics and spatial distribution of adult human corneal cell subtypes[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 16323. DOI: 10.1038/s41598-021-94933-8.
- [54] Okumura N, Minamiyama R, Ho LT, et al. Involvement of ZEB1 and Snail1 in excessive production of extracellular matrix in Fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. Lab Invest, 2015, 95(11): 1291–1304. DOI: 10.1038/labinvest.2015.111.
- [55] Deng Q, Natesan R, Cidre-Aranaz F, et al. Oncofusion-driven de novo enhancer assembly promotes malignancy in Ewing sarcoma via aberrant expression of the stereociliary protein LOXHD1[J]. Cell Rep, 2022, 39(11): 110971. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110971.
- [56] Riazuddin SA, Parker DS, McGlumphy EJ, et al. Mutations in LOXHD1, a recessive-deafness locus, cause dominant late-onset Fuchs corneal dystrophy[J]. Am J Hum Genet, 2012, 90(3): 533–539. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.01.013.
- [57] Tsedilina TR, Sharova E, Iakovets V, et al. Systematic review of SLC4A11, ZEB1, LOXHD1, and AGBL1 variants in the development of Fuchs' endothelial corneal dystrophy[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1153122. DOI: 10.3389/fmed.2023.1153122.
- [58] Trouillet A, Miller KK, George SS, et al. Loxhd1 mutations cause mechanotransduction defects in cochlear hair cells[J]. J Neurosci, 2021, 41(15): 3331–3343. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0975-20.2021.
- [59] Riazuddin SA, Vasanth S, Katsanis N, et al. Mutations in AGBL1 cause dominant late-onset Fuchs corneal dystrophy and alter protein-protein interaction with TCF4[J]. Am J Hum Genet, 2013, 93(4): 758–764. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.08.010.
- [60] Okumura N, Fujii K, Kagami T, et al. Activation of the Rho/Rho kinase signaling pathway is involved in cell death of corneal endothelium[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(15): 6843–6851. DOI: 10.1167/iovs.16-20123.
- [61] Katikireddy KR, White TL, Miyajima T, et al. NQO1 downregulation potentiates menadione-induced endothelial-mesenchymal transition during rosette formation in Fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 116: 19–30. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.036.
- [62] Ziaei M, Barsam A, Mearza AA. Spontaneous corneal clearance despite graft removal in Descemet stripping endothelial keratoplasty in Fuchs endothelial dystrophy[J/OL]. Cornea, 2013, 32(7): e164–e166 [2025-09-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23594769/>. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31828b75a1.
- [63] Zarouchlioti C, Sanchez-Pintado B, Hafford Tear NJ, et al. Antisense therapy for a common corneal dystrophy ameliorates TCF4 repeat expansion-mediated toxicity[J]. Am J Hum Genet, 2018, 102(4): 528–539. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.02.010.
- [64] Toyono T, Usui T, Villarreal G, et al. MicroRNA-29b overexpression decreases extracellular matrix mRNA and protein production in human corneal endothelial cells[J]. Cornea, 2016, 35(11): 1466–1470. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000954.

(收稿日期: 2025-12-17 修回日期: 2026-07-06)

(本文编辑: 施晓萌 骆世平)

