

# 马凡综合征一家系的致病基因筛查

夏文佼<sup>1</sup>, 巩雪<sup>1</sup>, 高红<sup>2</sup>, 肖伟<sup>1</sup>

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 30973276)

作者单位: <sup>1</sup>(110004) 中国辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院眼科; <sup>2</sup>(110004) 中国辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院中心实验室

作者简介: 夏文佼, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障。

通讯作者: 肖伟, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 遗传性白内障基因突变筛查及儿童白内障手术治疗. xiaow@sj-hospital.org

收稿日期: 2016-02-18 修回日期: 2016-04-13

## Gene screening in a Chinese family with Marfan syndrome

Wen-Jiao Xia<sup>1</sup>, Xue Gong<sup>1</sup>, Hong Gao<sup>2</sup>, Wei Xiao<sup>1</sup>

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 30973276)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China; <sup>2</sup>Central Laboratory of Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Wei Xiao. Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. xiaow@sj-hospital.org

Received: 2016-02-18 Accepted: 2016-04-13

## Abstract

• AIM: To analyze the causative gene mutation for Marfan syndrome (MFS) with autosomal dominant hereditary in a Chinese family in Liaoning Province, China.

• METHODS: Venous blood was collected and candidate gene was selected to design primers according to the clinical phenotype. With genomic polymerase chain reaction (PCR) performed, the coding exons and their flanking intron in sequences of candidate gene were sequenced, DNA fragments separated by agarose gel electrophoresis and direct sequencing method was used to determine the pathogenic gene.

• RESULTS: Phenotype of the proband was presented as ectopic lentis. Sequencing of the coding regions of FBN1 gene showed the presence of a heterozygous A → G transversion at nucleotide 640 in the 7 exon of FBN1 and the missense mutation made for Glycine into Serine (G214S).

• CONCLUSION: A heterozygous mutation of FBN1 c. A640G (p. G214S) is responsible for the Marfan syndrome in the four generation Chinese pedigree.

• KEYWORDS: Marfan syndrome; FBN1 gene; mutation

Citation: Xia WJ, Gong X, Gao H, et al. Gene screening in a Chinese family with Marfan syndrome. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(5):948-951

## 摘要

目的: 对中国辽宁省一个具有常染色体显性遗传特点的马凡综合征 (Marfan syndrome, MFS) 家系进行突变基因的筛查。

方法: 分别采集家系成员的外周静脉血, 提取基因组 DNA, 通过对与马凡综合征相关的致病基因进行遗传学研究和分析, 选取候选基因并设计引物, 应用聚合酶链式反应 (PCR) 扩增 DNA 片段后进行琼脂糖凝胶电泳分离, 利用直接测序法确定致病基因及其突变位点。

结果: 该家系遗传方式符合常染色体显性遗传, 先证者表型为双眼晶状体向鼻上方脱位, 通过对候选基因外显子直接测序, 发现该家系内患者原纤维蛋白基因-1 (fibrillin-1 gene, FBN1) 第7个外显子第640位碱基有1个 A>G 的点突变, 此突变导致蛋白第214位的甘氨酸被丝氨酸取代 (G214S)。

结论: FBN1 基因 c. A640G (p. G214S) 突变为该马凡综合征家系的致病因素。

关键词: 马凡综合征; FBN1 基因; 突变

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.5.40

引用: 夏文佼, 巩雪, 高红, 等. 马凡综合征一家系的致病基因筛查. 国际眼科杂志 2016;16(5):948-951

## 0 引言

马凡综合征 (Marfan syndrome, MFS) 是一种常染色体显性遗传病, 发病率为 1/10000 ~ 1/20000, 以眼部、骨骼及心血管先天发育异常为主要特征<sup>[1]</sup>。典型眼部异常表现为先天性晶状体脱位进行性加重, 晶状体向上方移位为主, 常造成难以矫正的屈光不正或合并弱视, 部分患者伴虹膜角膜角异常、脉络膜及黄斑缺损, 因此继发青光眼或视网膜脱离等。典型骨骼异常表现为头长脸长、四肢骨骼细长。典型心血管异常表现为心脏卵圆孔未闭、动脉瘤或主动脉发育异常等。目前原纤维蛋白-1 基因 (fibrillin-1 gene, FBN1) 基因突变是导致 MFS 的重要原因已经得到科学界的广泛认可<sup>[2-3]</sup>, 文献显示几乎 90% MFS 是由 FBN1 基因突变引起的, 其中大多数为错义突变且为某一 MFS 家系所特有, 只有 10% 突变可见于不同家系中。FBN1 基因主要负责编码糖蛋白原纤维蛋白-1 (fibrillin-1, Fib-1), 是构成细胞外微纤维的主要蛋白之一, 晶状体悬韧带主要由其构成。1991 年, Dietz 等<sup>[4]</sup> 在 MFS 患者的 FBN1 基因中发现了 R239P 和 C1409S 两种突变, 并首次提出 FBN1 基因突变是 MFS 的致病原因。先天性晶状体脱位作为 MFS 主要表现之一, 与 FBN1 基

因突变有着密不可分的关系,研究显示 FBN1 基因突变主要存在于 MFS 患者及先天性单纯性晶状体脱位患者中。先天性单纯性晶状体脱位发病率为 6/10 万<sup>[3]</sup>,在临床表现上和基因学上均与 MFS 有重叠性。FBN1 突变已经被 Ghent 标准作为 MFS 诊断的主要指标之一<sup>[5]</sup>,MFS 表现型和基因型均有异质性而且其临床表现差异很大,非典型 MFS 表现为晶状体脱位及轻微骨骼异常,无典型心血管异常,虽无法完全满足临床诊断标准,但经过进一步学术研究发现随着时间进展非典型 MFS 也可逐渐出现典型心血管异常改变且文献证实非典型 MFS 家系与典型 MFS 家系可存在相同的基因突变位点<sup>[6]</sup>。2010 年用于诊断 MFS 的 Ghent 标准得到更新,称该种晶状体脱位患者合并轻微的骨关节异常和(或)主动脉根部扩张情况为原纤维蛋白病(Fibrillinopathy)<sup>[7-10]</sup>。迄今为止,已发现与马凡综合征的发生相关的基因除 FBN1 基因外还有:转化生长因子-β2(transforming growth factor-β2, TGFβ2)基因<sup>[11]</sup>、转化生长因子-β3(transforming growth factor-β3, TGFβ3)基因<sup>[12]</sup>、转化生长因子-β I 型受体(transforming growth factor-β receptor type I, TGFβR1)基因、转化生长因子-β II 型受体(transforming growth factor-β receptor type II, TGFβR2)基因等<sup>[13-15]</sup>。我们对辽宁省丹东市的一个四代常染色体显性遗传马凡综合征家系进行相关基因突变位点的筛查结果,报告如下。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 对辽宁省丹东市的一个四代常染色体显性遗传马凡综合征家系进行相关基因突变位点的筛查。因先证者就诊于中国医科大学附属盛京医院眼科而被发现,获中国医科大学伦理委员会批准且参与本次研究的家系成员均知情同意后(先证者系未成年,其监护人均知情同意),对家系成员进行病史采集,散瞳后进行双眼眼前节、眼底相关检查及心脏彩超等检查,并进行眼部及手部图像采集。利用 GenoPro 软件进行该家系系谱图的绘制,确定其遗传方式为常染色体显性遗传,结合家系成员的眼部表现、骨骼表现及心脏彩超结果,确定该家系类型为马凡综合征家系。家系成员均非近亲结婚且患者母亲妊娠期无异常。本试验遵守赫尔辛基宣言,通过伦理委员会审批,且参与本次研究的家系成员均签署知情同意书。该家系共 11 人,其中患者 5 例(I 1、II 2、III 2、III 4、IV 2)均有先天性双眼晶状体向鼻上方脱位表现,无眼部其他异常,患者手指较正常人细长,其中 III 2 及 III 4 有主动脉扩张,II 2 死于主动脉瘤破裂,其余正常家系成员均无眼部、骨骼及心血管异常,见图 1~5。

### 1.2 方法

**1.2.1 主要试剂** QIAGEN DNA 全血抽提试剂盒:购自大连宝生物 TaKaRa 基因公司;Taq DNA 聚合酶:购自大连宝生物 TaKaRa 公司;限制性内切酶(RsaI 及相关 Buffer):购自大连宝生物 TaKaRa 公司;dNTP:购自上海生工生物工程有限公司;DNA marker:购自大连宝生物 TaKaRa 公司;异戊醇:购自国药集团化学试剂有限公司;乙酸:购自国药集团化学试剂有限公司;无水乙醇:购自国药集团化学试剂有限公司;Tris:购自国药集团化学试剂有限公司;Na<sub>2</sub>EDTA·2H<sub>2</sub>O:购自国药集团化学试剂有限公司;琼脂糖:购自国药集团化学试剂有限公司;溴乙锭:购自上海博亚生物工程有限公司;引物合成:由北京美吉生物有限公司及上海生工生物工程有限公司合成。

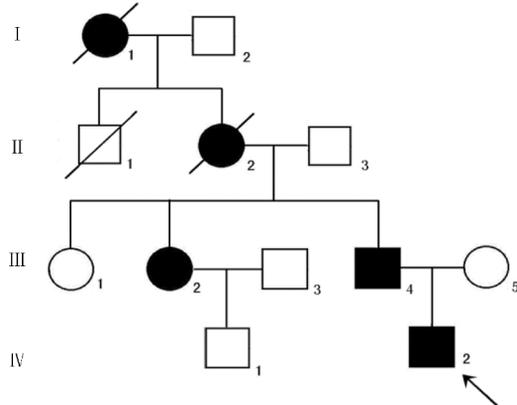


图 1 马凡综合征家系系谱图 □:正常男性;○:正常女性;■:患病男性;●:患病女性;↖:先证者。

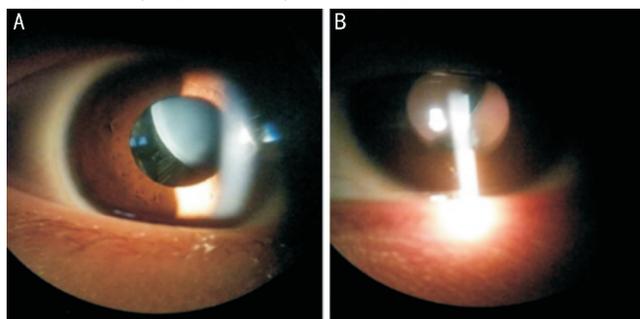


图 2 患者 IV<sub>2</sub> 双眼眼前节照相 A:右眼;B:左眼。

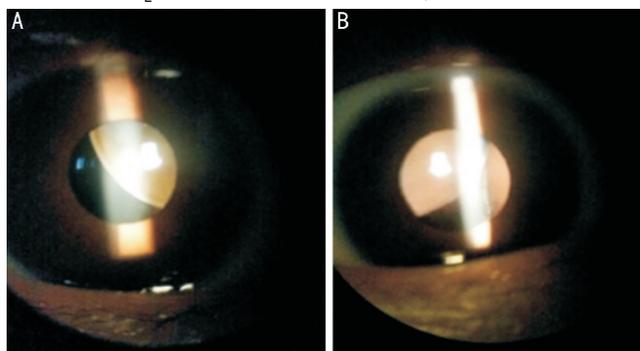


图 3 患者 III<sub>4</sub> 双眼眼前节照相 A:右眼;B:左眼。



图 4 A:家系中患者 III<sub>4</sub> 双手;B:正常人双手。



图 5 患者 III<sub>4</sub> 心脏彩超结果:升主动脉内径增宽(50mm)。

**1.2.2 主要仪器** 制冰机 (SANYO)、-20℃ 冰箱 (Siemens)、震荡恒温培养箱 (ZHYW-1102C)、高速低温离心机 (Eppendorf 5417R)、台式冷冻离心机 (Eppendorf 5148R)、涡旋振荡器 (Scientific industries)、PCR 仪 (Biometra T1)、电泳仪 (200/2.0, Bio-Rad)、DYCP-31D 型水平式凝胶电泳槽和梳子及其制胶模块 (北京市六一仪器厂)、超净工作台 (北京亚泰克隆)、凝胶成像分析系统 (3500, 天能)、生物安全柜 (Thermal Scientific)、电子天平 (AB135-S Mettler Toledo)、微波炉 (Panasonic)、精密电子天平 (MXX-212) (DENVER INSTRUMENT)、紫外分光光度计 (Nanodrop, Thermal Scientific)、高压灭菌设备 Autoclave HVE-50 (Hyarayama)、微量移液器 (吉尔森)、各种规格移液器吸头及 EP 管, 无菌手套等。

**1.2.3 采集全血标本** 抽取每位参与本次研究的家系成员外周静脉血 2mL, 利用 EDTA (乙二胺四乙酸二钠, EDTA<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>K·H<sub>2</sub>O) 抗凝后保存于冰箱 -20℃, 用于提取基因组 DNA。

**1.2.4 利用 QIAGEN DNA 全血抽提试剂盒进行 DNA 提取步骤** (1) 取 200μL 全血样本于 1.5mL 离心管中; (2) 加入 20μL 蛋白酶 protease; (3) 加入 Buffer AL 200μL 并进行涡旋振荡, 时间为 15s; (4) 恒温 56℃ 加热, 持续时间为 10min; (4) 利用台式离心机进行快速离心 (5) 向离心管中加入 200μL 无水乙醇; (5) 转移至 2mL 收集管后以 8000r/min 转速离心, 时间为 1min; (6) 将吸附柱转移至新 2mL 接收管并丢弃旧收集管; (7) 加入 500μL Buffer AW1, 并进行离心, 转速 8000r/min, 时间为 1min; (8) 再次将吸附柱转移至新 2mL 接收管并丢弃滤液; (9) 加入 500μL Buffer AW2, 并进行离心, 转速 14000r/min, 时间为 3min; (10) 将吸附柱转移至新 2mL 收集管并快速离心 1min; (11) 将吸附柱转移至新 1.5mL 收集管, 加入 200μL 双蒸水即可。

**1.2.5 DNA 浓度测定** 利用紫外分光光度计测定 DNA 溶液 OD 值并初步计算所提取的 DNA 的纯度和浓度, DNA OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub> 比值均达到 1.5 ~ 1.8 可进行下一步实验操作。

**1.2.6 选取候选基因** 检索孟德尔人类遗传数据库 (OMIM), 根据表型首先选取候选基因为 FBN1 基因。

**1.2.7 根据候选基因设计引物** 用 Primer6 软件设计引物序列, 由上海生工生物有限公司合成, 见表 1。

**1.2.8 目的基因片段扩增** 以家系成员基因组 DNA 为模板, 应用 PCR 技术扩增候选基因外显子及侧翼内含子序列: 25μL 反应体系中含有 DNA 1μL 正向引物 1μL, 反向引物 1μL, LATaq 聚合酶 12.5μL, ddH<sub>2</sub>O 9.5μL。PCR 反应条件: 98℃ 预变性 1min; 98℃ 变性 10s, 55℃ 退火 30s, 72℃ 延伸 1min, 循环 35 次, 72℃ 退火 5min。

**1.2.9 电泳检测 PCR 产物** PCR 扩增产物在 15g/L 琼脂糖凝胶上 120V 恒压电泳 20 ~ 30min, 分离并确定目的片段。

**1.2.10 测序分析** 对所得 PCR 产物分别进行 Sanger 测序, 测序结果通过 Chromas 软件进行分析, 与 UCSC 基因组序列进行参照比对, 检测突变位点。

## 2 结果

通过对该马凡综合征家系全部患者 FBN1 基因的 7 个外显子核苷酸序列第 640 位的腺嘌呤均被鸟嘌呤替

表 1 该家系 FBN1 基因部分外显子 PCR 引物序列

基因(外显子)	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
FBN1-1	GGAATTAGAGGCCAAACAGAG	AGCCTCTTGTAAAATACAGCC
FBN1-2	AACCGCTACTGCCACTCTTCC	TGCAACACAGAGACAAATCCC
FBN1-3	CCGATGCCCTGAAAGTCTCCC	ACTTTCTCTAGAAACAACCA
FBN1-4	TAGTGTCCCAAGCTACCAACCA	GACCAAGTTGATGATTTCCC
FBN1-5	TGATGGATTGAGTCTGTGGA	AATGAGAGGCCAGATGAAGGA
FBN1-6	CTCAATTAGCTATTATCAGG	GGCAAGCAAGCTGTGTAAGG
FBN1-7	AGATGCTTACCGAATGAGAC	GAGCTTAATCCTTACCCTTAC

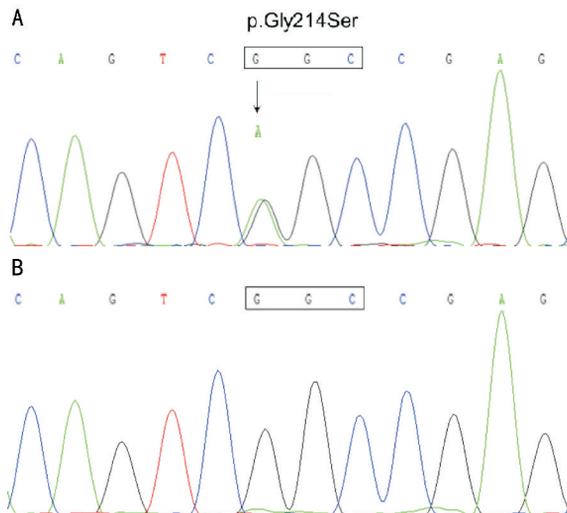


图 6 A: 患者 (IV<sub>2</sub>) 测序图; B: 正常人 (III<sub>3</sub>) 测序图。

代 (A640G), 密码子由 GGC 变成 AGC, 编码的氨基酸由甘氨酸变为丝氨酸 (G214S), 而家系中的正常人无该突变, 将突变位点与核苷酸多态性 (SNP) 数据库进行比对, 排除位于侧翼内含子的突变及外显子中非致病突变 (如同义突变等), 证明该突变与该家系的先天性晶状体脱位发病有关<sup>[16]</sup>, 见图 6。

## 3 讨论

FBN1 基因 (MIM: 134797) 定位于 15q21.1, 主要负责编码糖蛋白原纤维蛋白-1, 该蛋白聚合后平行排列形成微纤维骨架, 参与弹性蛋白前体的沉积和弹性纤维的形成, 晶状体悬韧带即主要由其构成<sup>[17]</sup>。1991 年 Dietz 等<sup>[4]</sup>应用原位杂交技术定位和克隆出 FBN1 基因并提出该基因的突变可导致 MFS。FBN1 基因具有较高的突变率, 目前报道 FBN1 基因有 1800 余种突变和 MFS 有关, 其中大部分为错义突变, 几乎占突变总数的三分之二<sup>[18]</sup>。且该基因的致病突变常发生在第 2、15、22、27、46、55 或 62 个外显子, 几乎不发生于外显子 7、外显子 41 及外显子 65<sup>[19-20]</sup>。

通过对外显子直接测序法, 我们发现了中国辽宁省一个马凡综合征家系位于 FBN1 基因第 640 位碱基的错义突变, 由腺嘌呤转换为鸟嘌呤 (A>G), 因此导致蛋白翻译产物由甘氨酸变成了丝氨酸 (G214S), 阻断正常微纤维聚合, 产生异常蛋白及显性负效应, 同时, 异常蛋白对蛋白水解酶敏感性增加, 细胞外基质微纤维结构裂解, 弹性纤维的稳定性下降, 结缔组织的结构功能受到严重影响, 由此导致马凡综合征各系统异常的发生。本次研究发现的突变位点 (c. 640 A>G) 比较罕见, 于 2012 年首次被发现<sup>[16]</sup>, 但与本次试验研究对象不同的是其家系患者心血管异常表现不典型, 虽然其患者均有双眼晶状体脱位及骨骼异常, 但遗憾的是无任何相关表型图片, 且对于眼部描述不详尽, 未说明患者晶状体脱位方向及程度, 我

们无法进行进一步对照及深入研究,虽然基因突变位点相同,但最终产生的表型不尽相同,这也恰恰是对基因表达多效性的一种合理诠释。

FBN1 指导合成的原纤维蛋白-1 的前体含有一些特异结构区,如表皮样生长因子(epidermal growth factor, EGF)区、钙结合同源序列(calcium binding consensus sequence epidermal growth factor, cbEGF)区及转化生长因子 $\beta$ 结合蛋白(transforming growth factor $\beta$ 1 binding protein, TB)等。EGF区高度保守的半胱氨酸残基可与其他氨基酸之间形成二硫键,原纤维蛋白分子也可与钙结合保持伸展棒状,避免被蛋白酶分解。cbEGF区与TB区结构杂交形成Fib区,维持结构稳定性。原纤维蛋白的氨基端有一富含脯氨酸的中枢区域,参与合成原纤维蛋白二聚体,保证微纤维线性长度,二聚体进一步聚合形成微纤维。正常形态和功能的微纤维可为非弹性组织提供附着点,从而维持和调节结缔组织的弹性及韧性。大多数FBN1突变发生在FGF结构域,本家系的错义突变位于FBN1基因第640位碱基A>G,经碱基替换后其翻译产物由甘氨酸变成了丝氨酸,氨基端的第1个Fib区极性发生变化<sup>[3]</sup>,阻断微纤维聚合、影响高级结构的形成,产生异常蛋白,造成野生株单倍剂量不足同时干扰野生型蛋白的功能,产生显性负效应<sup>[21]</sup>。同时,异常蛋白对蛋白水解酶敏感性增加,细胞外基质微纤维结构裂解,弹性纤维的稳定性下降,结缔组织产生异常改变<sup>[22-23]</sup>。通过免疫定位技术检测FBN1基因突变患者的晶状体悬韧带及囊膜,可发现其纤维蛋白数量与分布不同程度减少并出现断裂和片段化,尤其是悬韧带连接位点,微纤维排列疏松,失去正常周期带及串珠形态且串珠间区域界限不清<sup>[24]</sup>,弹性远差于正常晶状体悬韧带,易断裂。从而进一步明确了FBN1基因突变与晶状体悬韧带先天性发育不良及先天性晶状体脱位等疾病的关系<sup>[25]</sup>。

伴随着基因组学的发展、PCR技术、连锁分析、基因敲除等技术得到了试验者的熟练应用,通过掌握和应用基因系谱分析、基因直接测序、全基因组测序及高通量测序技术全外显子测序等研究方法,我们对马凡综合征的研究日趋深入。根据家系具体情况制定相应研究计划,本次研究对象为四代小家系,因此采用既快捷又经济的候选基因外显子测序法。利用现有丰富的遗传资源,发现与马凡综合征相关的致病基因突变,深入研究其致病机制,不仅对患病家系意义重大,更可丰富人类疾病的致病基因库,为该家族性疾病的分子诊断和产前预测提供科学理论依据及临床指导,减少先天性疾病患儿的出生率,提高人口质量。

#### 参考文献

- 1 Aalberts JJ, Thio CH, Schuurman AG. Diagnostic yield in adults screened at the Marfan outpatient clinic using the 1996 and 2010 Ghent nosologies. *Am J Med Genet A* 2012;158A(5):982-988
- 2 Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Med Genet* 2010;47(7):476-485
- 3 睢瑞芳,魏洪斌,赵家良.原纤维蛋白1基因新突变导致单纯性晶状体异位. *中华眼科杂志* 2004;40(12):828-831
- 4 Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991;352(6333):337-339
- 5 Radonic T, de Witte P, Groenink M, et al. Critical appraisal of the revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome. *Clin Genet*

- 2011;80(4):346-353
- 6 Zadeh N, Bernstein JA, Niemi AK, et al. Ectopia lentis as the presenting and primary feature in Marfan syndrome. *Am Med Genet A* 2011;155(11):2661-2668
- 7 Chandra DA, Patel JA, Aragon-Martin A, et al. The revised ghent nosology;reclassifying isolated ectopia lentis. *Clin Genet* 2015;87(3):284-287
- 8 Castellano JM, Silvay G, Castillo JG. Marfan syndrome: clinical, surgical, and anesthetic considerations. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;18(3):260-271
- 9 Stheneur C, Collod-Bérout G, Faivre L. Identification of the minimal combination of clinical features in probands for efficient mutation detection in the FBN1 gene. *Eur J Hum Genet* 2009;17(9):1121-1128
- 10 von Kodolitsch Y, De Backer J, Schüller H, et al. Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome. *Appl Clin Genet* 2015;8:137-155
- 11 Boileau C, Guo DC, Hanna N, et al. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet* 2012;44(8):916-921
- 12 Kuechlera A, Altmüller J, Nürnberg P, et al. Exome sequencing identifies a novel heterozygous TGF $\beta$ 3 mutation in a disorder overlapping with Marfan and Loeys-Dietz syndrome. *Mol Cell Pro* 2015;29(5):330-334
- 13 Boileau C, Jondeau G, Mizuguchi T, et al. Molecular genetics of Marfan syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2005;20(3):194-200
- 14 Gao LG, Yao XP, Zhang L, et al. Molecular analysis for diagnosis of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(6):930-934
- 15 Attias D, Stheneur C, Roy C. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation* 2009;120(25):2541-2549
- 16 Dong JM, Bu J, Du W, et al. A new novel mutation in FBN1 causes autosomal dominant Marfan syndrome in a Chinese family. *Mol Vis* 2012;18:81-86
- 17 Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350 - kDa glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *Cell Biol* 1986;103(6):2499-2509
- 18 Faivre L, Collod-Beroud G, Callewaert B, et al. Pathogenic FBN1 mutations in 146 adults not meeting clinical diagnostic criteria for Marfan syndrome; further delineation of type I fibrillinopathies and focus on patients with an isolated major criterion. *Am Med Genet A* 2009;149(5):854-860
- 19 Faivre L, Collod-Beroud G, Child A, et al. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies; an international study of 1009 probands. *J Med Genet* 2008;45(6):384-390
- 20 Chandra A, Banerjee PJ, Charteris DG. Grading in ectopia lentis (GEL): a novel classification system. *Br J Ophthalmol* 2013;97(7):942-943
- 21 张莹,刘敬,庞红蕾,等.马凡综合征一家系的临床研究及致病基因连锁分析. *眼科新进展* 2012;4(32):314-317
- 22 Faiver L, Collod-Beroud G, Loeys BL, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations; an international study. *Am Hum Genet* 2007;81(3):454-466
- 23 Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, et al. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(5):256-265
- 24 Christensen AE, Fiskerstrand T, Knappskog PM, et al. A novel ADAMTSL4 mutation in autosomal recessive ectopia lentis et pupillae. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6369-6373
- 25 Xia WJ, Gong X, Xiao W. Research progress on molecular genetics of congenital ectopic lentis. *Int Eye Sci* 2016;16(4):651-653