

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.15.009

• 临床研究 •

26 例中国先天性晶状体异位患者的基因诊断及手术初步效果观察 *

齐 梦¹ 容维宁² 何 雷¹ 刘 毅¹ 史翔宇^{1Δ}

(1 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 眼科学与视觉科学北京市重点实验室 北京 100730;

2 宁夏回族自治区人民医院眼科医院 宁夏 银川 750002)

摘要 目的:总结 26 例中国先天性晶状体异位患者的基因诊断及晶状体异位的手术疗效。**方法:**回顾性收集 2019 年 3 月-2020 年 3 月就诊于北京同仁医院眼科来自不同家系的双眼先天性晶状体异位患者 26 例共 52 眼。收集详细临床资料,提取外周静脉血全基因组 DNA,应用靶向基因捕获技术筛查晶状体异常相关基因突变对所有患者进行基因诊断,采取微创晶状体-玻璃体切除或白内障超声乳化手术,记录视力、人工晶状体位置及主要并发症,采用配对 t 检验对术前术后最佳矫正视力进行比较。**结果:**患者均为汉族,男性 14 例,女性 12 例,年龄(21.2± 15.2)岁。25 例患者存在 FBN1 突变,1 例为 GJA8 突变。22 例(84.6%)可确诊为马凡综合征,3 例诊断为"潜在马凡综合征"。42 眼采取微创晶状体-玻璃体切除类手术,7 眼采取白内障超声乳化类手术。有 31 眼(59.6%)存在视网膜变性行网膜激光光凝。平均随访时间(15.7± 3.7)月,术后 6 个月及末次随访的最佳矫正视力(最小分辨角对数视力,0.30± 0.16 及 0.21± 0.11)均高于术前(0.76± 0.31),差异有统计学意义($t=12.492, P<0.001$; $t=13.171, P<0.001$)。术后所有眼的人工晶状体位置及稳定性良好,未发生视网膜脱离、黄斑水肿、人工晶状体脱位、人工晶状体偏位、继发性青光眼、眼内炎等并发症。**结论:**马凡综合征是此 26 例中国人先天性晶状体异位的主要病因,FBN1 基因突变检测可为确诊提供有力证据,微创晶状体-玻璃体切除联合人工晶状体悬吊术效果好。

关键词:晶状体异位;马凡综合征;FBN1 基因;晶状体玻璃体切除术

中图分类号:R776.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)15-2846-08

Genetic Diagnosis and Preliminary Surgical Outcomes for Congenital Ectopia Lentis in 26 Chinese Patients*

QI Meng¹, RONG Wei-ning², HE Lei¹, LIU Yi¹, SHI Xiang-yu^{1Δ}

(1 Beijing Tongren Hospital, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Ophthalmology & Visual Science Key Lab, Capital Medical University, Beijing, 100730, China; 2 Department of Ophthalmology, Ningxia Eye Hospital, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan, Ningxia, 750002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the genetic diagnosis and the preliminary surgical outcomes for congenital ectopia lentis in 26 Chinese Patients. **Methods:** Retrospective case series. A total of 52 eyes of 26 binocular congenital ectopia lentis patients from different families were enrolled in the Department of Ophthalmology, Beijing Tongren Hospital from March 2019 to March 2020. Detailed clinical data were collected. Genome-wide DNA was extracted from peripheral blood. Targeted gene capture technology was used to screen gene mutations related to lens abnormalities and genetic diagnosis was given for all patients. Minimally invasive lensectomy-vitrectomy or cataract phacoemulsification was performed. Visual acuity, intraocular lens position and major complications were recorded, and the preoperative and postoperative best corrected visual acuity were analyzed using paired t-tests. **Results:** The patients were all Han Chinese, 14 males and 12 females, aged (21.2± 15.2) years. Twenty-five patients had FBN1 mutations and 1 had GJA8 mutations. Twenty-two cases (84.6%) were diagnosed as Marfan syndrome, and 3 cases were diagnosed as "potential Marfan syndrome". 42 eyes underwent minimally invasive lensectomy-vitrectomy, and 7 eyes underwent cataract phacoemulsification surgery. Retinal degeneration was detected in 31 eyes(59.6%) and retinal laser photocoagulation was performed. The mean follow-up time was(15.7± 3.7) months. The best corrected visual acuity (logarithm of the minimal angle of resolution) improved significantly from 0.76± 0.31 at baseline to 0.30± 0.16 at 6th month follow-up ($t=12.492, P<0.001$) and to 0.21± 0.11 at the last follow-up ($t=13.171, P<0.001$). The position and stability of intraocular lens was proper without obvious tilt or displacement, and no retinal detachment, cystoid macular edema, intraocular lens dislocation, intraocular lens decentration, secondary glaucoma or endophthalmitis was observed. **Conclusion:** Most congenital ectopia lentis

* 基金项目:宁夏回族自治区重点研发计划项目(2020BEG03047)

作者简介:齐梦(1985-),女,博士,主治医师,主要研究方向:眼外伤及晶状体异常,电话:13810479679, E-mail: qimeng0206@163.com

Δ 通讯作者:史翔宇, E-mail: shixy_tongren@163.com

(收稿日期:2022-03-24 接受日期:2022-04-20)

cases in this study were diagnosed as Marfan syndrome and the detection of FBN1 gene mutation could provide strong evidence for the diagnosis. Minimally invasive lensectomy-vitrectomy combined with intraocular lens suspension led to good visual acuity outcomes.

Key words: Ectopia lentis; Marfan syndrome; FBN1 gene; Lensectomy-vitrectomy

Chinese Library Classification(CLC): R776.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)15-2846-08

前言

先天性晶状体异位(Congenital ectopic lentis, CEL)是一种少见病,是由于晶状体悬韧带先天发育异常,引起对晶状体的悬挂力不平衡或丧失,导致晶状体离开正常的生理位置。最常伴有 CEL 的是马凡综合征(Marfan syndrome, MFS),是一种多由 FBN1 基因突变引起的多系统结缔组织疾病,最严重者合并主动脉夹层和主动脉瘤,如果不加以控制,可导致过早死亡,而不合并系统疾病的 CEL 患者则常被诊断为单纯性晶状体异位(Isolated ectopia lentis, IEL)。两者全身情况预后差异大,不容忽视,基因检测以明确诊断显得尤为重要;眼部异常可能导致视力差、严重屈光不正、弱视、继发性青光眼、葡萄膜炎甚至视网膜脱离等,手术是唯一治疗途径,手术难度大,术后并发症多^[1,2]。

北京同仁医院眼科在 CEL 的诊断和手术治疗方面积累了丰富的经验,收集来自不同家系的中国双眼 CEL 患者,采集病史、体格检查及晶状体异常相关基因检测进行基因诊断,对有手术指征的行晶状体玻璃体切除类/白内障超声乳化类手术,取得满意疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2019 年 3 月~2020 年 3 月于北京同仁医院眼科就诊的 26 例来自不同家系的双眼 CEL 患者共 52 眼。所有患者均经过详细的病史采集及体格检查。眼部检查主要包括视力、最佳矫正视力、眼压、裂隙灯、眼底、眼轴测量、眼前节照相相等;全身检查包括身高、双臂伸展距离、指征和腕征、面征、异常皮纹、胸廓脊柱足跟等骨骼异常;使用心脏彩色多普勒超声(超声心动图)评价心血管系统的情况,如是否存在主动脉根部扩张、主动脉根部动脉瘤、主动脉夹层、心脏瓣膜异常等及 Z 评分。详细询问并记录患者的家族史、婚育史及其他疾病史。将合并眼部外伤史或手术史的患者予以排除。随诊<6 个月的患者予以排除。本研究符合世界医学协会赫尔辛基宣言,得到北京同仁医院伦理委员会批准,在征得患者或未成年患者监护人知情同意并签署知情同意书后进行。

1.2 晶状体异常相关基因检测及基因诊断

采集外周抗凝血 5 mL,利用 Qiaamp Blood 试剂盒(QIAGEN, Hilden, 德国)提取全基因组 DNA。DNA 的浓度 ≥ 50 ng/ μ L,纯度 OD_{260/280} 在 1.8-2.0 之间, DNA 总量 ≥ 6 μ g。

目标序列液相基因芯片覆盖了 188 个与晶状体异常相关的致病基因,针对这些致病基因设计特异性寡核苷酸链探针(北京迈基诺公司),覆盖 188 个致病基因所对应的目标序列,包括所有外显子区域、外显子和内含子交界区域及所有基因的 5' 端和 3' 端非编码区域(untranslated region, uTR)。利用 Agilent SureSelect 外显子靶向序列富集系统对目标区域进行液相

捕获和 Illumina HiSequenceTM2000 平台(美国 Illumina 公司)进行高通量测序。数据统计主要包括基本的数据分析(图像的去噪、锐化、定位和偏移校正等)和生物信息分析(检验靶区域的测序深度和覆盖率、比对序列、检测注释 SNPs 和短小的插入或缺失)。对于检测结果,按照以下条件进行筛选,dbSNP 选择频率 ≤ 0.001 的以及 no_freq 和 not_in_dbSNP 的位点;Hapmap 选择 ≤ 0.001 的以及 not_in_hapmap 的位点;1000genome 选择 <0.01 的,优先关注编码区位点,同时结合遗传方式确定候选致病性突变位点。运用 PCR 和直接测序的方法在家系其他成员和正常对照组中进行验证,最终确定致病性突变位点。使用 SIFT、PolyPhen-2、MutationTaster、GERP++ 及 REVEL 预测突变对蛋白结构和功能可能的破坏作用。依据 2010 年修订版 Ghent 诊断标准^[3],对所有 CEL 患者进行基因诊断。

1.3 眼科手术及随访观察

眼部手术适应症及时机选择要同时考虑裸眼及矫正视力、晶状体脱位的范围以及年龄,根据晶状体脱位范围和术中情况采取不同术式,以微创晶状体-玻璃体切除术(同期或二期行人工晶状体悬吊)为主,当晶状体脱位范围小于 90° 且术中脱位范围无明显加剧且无明显玻璃体溢出时,可采用白内障超声乳化联合人工晶状体植入术(联合或不联合张力环植入术),最大程度保留晶状体和玻璃体的生理解剖结构和功能。术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月及此后按需随诊,记录随访情况,包括裸眼视力、最佳矫正视力、非接触眼压、眼前节及眼底情况、裂隙灯显微镜下人工晶状体的位置、手术并发症及处理。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。视力通过小数视力表测量,再转化为最小分辨角对数视力(logarithm of the minimal angle of resolution, LogMAR)进行统计学分析。术前与术后 6 个月最佳矫正视力比较、术前与末次随诊最佳矫正视力比较均采用配对 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般情况

患者均为汉族,男性 14 例,女性 12 例,年龄 5~55(21.2 $\pm$ 15.2)岁。有明确晶状体异位家族史 10 例。25 例长期居住地位于长江以北,另 1 例于江苏省。均无近亲结婚史。所有患者共 52 眼均有不同程度的晶状体异位(图 1),以向鼻上和颞上脱位最常见,并发性白内障 6 眼,合并球形晶状体 3 眼,晶状体脱位至前房 1 眼,晶状体脱位至玻璃体腔 1 眼。有明确主动脉相关手术史或主动脉窦增宽改变(Z 评分 ≥ 2)的 12 例,瓣膜返流或关闭不全 7 例,二尖瓣脱垂 2 例,卵圆孔未闭 1 例。骨骼系统改变中包括指征/腕征阳性 11 例,足跟畸形 10 例,胸廓畸形 7 例,脊柱畸形 4 例。系统评分 ≥ 7 分者 7 例。

表 1 先天性晶状体异位患者的一般情况
Table 1 Characteristics of CEL Patients

No.	Sex	Age (Year)	FH	LastFU (Month)	LDD		AL(mm)		Amb	Cardiovascular features		Skeletal features				Syst
					OD	OS	OD	OS		Ao	Z-score	W/T	HD	Pec	Sco	
1	F	36	-	21	ST	ST	32.90	31.68	-	+	post	+	+	+	+	7
2	F	27	+	16	ST	ST	33.67	31.59	-	-	1.43	-	-	-	-	2
3	M	6	-	17	S	S	24.46	29.40	OU	-	-0.92	-	-	-	-	1
4	M	5	+	22	SN	S	24.71	25.56	OU	-	0.49	-	-	-	-	1
5	M	28	+	22	SN	SN	26.62	26.99	-	-	0.70	+	+	-	-	5
6	F	18	-	25	ST	ST	28.19	27.05	-	+	3.58	+	+	+	+	6
7	F	36	+	15	SN	V	26.49	31.99	OU	+	3.33	-	-	-	-	1
8	F	9	-	18	ST	ST	25.59	25.35	OD	-	-1.44	+	+	-	-	5
9	M	12	+	12	T	T	32.08	28.36	-	+	5.67	+	+	-	-	7
10	M	6	-	11	SN	SN	23.86	23.33	OU	-	-0.42	+	-	-	-	3
11	F	15	-	10	ST	ST	29.86	30.47	-	+	2.91	+	+	-	-	9
12	M	7	-	15	SN	SN	25.63	25.80	OU	-	-0.53	-	-	-	-	1
13	M	6	-	16	N	N	23.89	23.09	OU	-	-0.16	-	-	-	-	1
14	M	43	-	14	IN	IN	23.30	23.11	-	-	-2.74	-	-	-	-	-
15	F	39	-	18	SN	SN	29.96	30.99	-	+	post	+	+	-	-	3
16	F	5	+	15	N	N	22.37	22.35	OU	-	0.45	-	-	-	-	1
17	M	55	+	13	I	I	28.68	28.75	-	+	post	-	+	+	-	5
18	M	6	-	14	IT	IT	26.40	26.30	OU	+	4.90	+	+	+	-	9
19	F	6	+	15	ST	T	21.49	21.24	OU	-	0.16	-	-	-	-	1
20	F	7	-	16	S	S	27.71	27.23	-	-	0.19	-	-	-	+	2
21	M	36	-	15	ST	IT	27.97	31.03	-	+	post	-	-	-	-	1
22	F	36	-	17	N	N	25.95	28.83	OS	-	1.45	-	-	-	-	1
23	M	16	+	15	AC	ST	32.30	32.60	OU	+	2.80	+	-	+	-	8
24	M	18	-	14	SN	SN	23.87	23.87	-	-	0.78	-	-	-	-	3
25	M	40	+	14	SN	SN	25.08	24.05	-	+	post	-	+	+	-	7
26	F	33	-	9	SN	SN	33.72	32.45	OU	+	3.90	+	-	+	+	10

Note: FH: Family history; Last FU: Last follow-up; LDD: Lens dislocation direction; ST: to supratemporal; S: to superior; SN: to supranasal; V: to vitreous cavity; T: to temporal; N: to nasal; IN: to infranasal; I: to inferior; IT: to infratemporal; AC: to anterior chamber; AL: Axial length; Amb: Amblyopia; Ao: Aortic root dilatation/dissection; post: postoperative; W/T: Wrist/thumb siph; HD: Hindfoot deformity; Pec: Pectus carinatum deformity; Sco: Scoliosis; Syst: Systemic score

2.2 基因检测结果及诊断

有 25 例(96.2%)患者存在 FBN1 突变,均为杂合突变,在正常人群数据库中的频率均为低频。有 1 例(3.8%)患者外周血样本分析到 1 个 GJA8 基因杂合错义突变,为 c.505C>T,导致氨基酸改变 p.H169Y,在正常人群数据库中的频率为低频变异,可能是该患者的致病突变,其相关疾病为白内障 1 型(OMIM:116200)。GJA8 编码连接蛋白 50(Cx50),是一种参与晶状体缝隙连接形成的跨膜蛋白。GJA8 突变在人和动物模型中均与早发性白内障有关。除导致白内障外,小鼠的 Gja8 缺失

还会导致晶状体变小和小眼畸形,表明 Gja8 还可能在晶状体发育和眼球生长中起作用^[4],但尚未检索到 GJA8 与晶状体异位或马凡综合征相关的文献。当未获得基因检测结果时,仅有 16 例(61.5%)CEL 患者符合 MFS 诊断;在获得基因检测结果后重新评估,有 22 例(84.6%)可确诊为 MFS,3 例(3 号、8 号、20 号)因年龄<20 岁暂不能除外 MFS 而诊为"潜在 MFS",1 例(14 号)为 GJA8 基因突变患者,可排除 MFS 诊断。

2.3 手术方式及预后

经评估有 49 眼(94.2%)须要手术治疗。42 眼采取微创晶

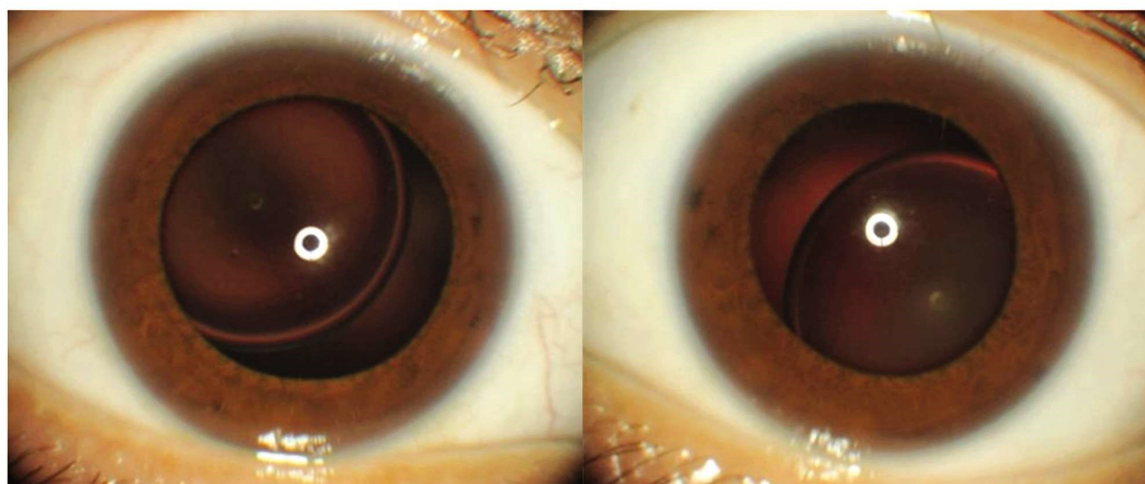


图1 双眼先天性晶状体异位的眼前节照相(21号患者右眼、左眼术前)

Fig.1 The Anterior Segment Photography of No.21 Patient Preoperative

表2 先天性晶状体异位患者的突变基因及基因诊断

Table 2 Mutation Location and Genetic Diagnosis of CEL Patients

No.	Gene	Nucleotide change	Amino acid change	Type of mutation	Exon	ACMG	Diagnosis
1	FBN1	c.3476G>A	p.C1159Y	Missense	29	Likely P	MFS
2	FBN1	Deletion of exon6		Deletion of exon	6	Likely P	MFS
3	FBN1	c.21146T>G		Splicing	18	Uncertain	pMFS
4	FBN1	c.1909T>C	p.C637R	Missense	16	Likely P	MFS
5	FBN1	c.1879C>T	p.R627C	Missense	16	Likely P	MFS
6	FBN1	c.2761T>A	p.C921S	Missense	24	Uncertain	MFS
7	FBN1	c.4331G>A	p.C1444Y	Missense	35	Uncertain	MFS
8	FBN1	c.503G>A	p.C168Y	Missense	6	Uncertain	pMFS
9	FBN1	c.2626T>C	p.C876R	Missense	22	Likely P	MFS
10	FBN1	c.4210+1G>A		Splicing	34	Pathogenic	MFS
11	FBN1	c.5930G>A	p.C1977Y	Missense	49	Likely P	MFS
12	FBN1	c.2237A>G	p.Y746C	Missense	19	Likely P	MFS
13	FBN1	c.4222T>C	p.C1408R	Missense	35	Likely P	MFS
14	GJA8	c.505C>T	p.H169Y	Missense	2	Uncertain	IEL
15	FBN1	c.1884C>G	p.C628W	Missense	16	Uncertain	MFS
16	FBN1	c.2053T>A	p.C685S	Missense	17	Likely P	MFS
17	FBN1	c.22943C>G		Splicing	20	Uncertain	MFS
18	FBN1	Deletion of exon49		Deletion of exon	49	Likely P	MFS
19	FBN1	c.5339G>A	p.G1780E	Missense	44	Likely P	MFS
20	FBN1	c.4414T>A	p.C1472S	Missense	36	Uncertain	pMFS
21	FBN1	c.2222_2223delinsTT	p.N741I	Frameshift	19	Likely P	MFS
22	FBN1	c.1633C>T	p.R545C	Missense	14	Pathogenic	MFS
23	FBN1	c.2374T>C	p.C792R	Missense	20	Likely P	MFS
24	FBN1	c.364C>T	p.R122C	Missense	5	Likely P	MFS
25	FBN1	c.1837G>A	p.D613N	Missense	15	Uncertain	MFS
26	FBN1	Deletion of exon16-17		Deletion of exon	16-17	Pathogenic	MFS

Note: Likely P: Likely pathogenic; pMFS: potential MFS.

状体-玻璃体切除术,同期或二期行人工晶状体悬吊;7眼采取白内障超声乳化联合人工晶状体植入术,联合或不联合张力环植入术。有31眼(59.6%)在术前或术中发现周边视网膜变性,行视网膜光凝治疗。未手术眼情况:7号患者左眼晶状体完全落入玻璃体腔,眼轴31.99 mm,裸眼视力可达0.8,随访期间未见明显玻璃体牵拉及视网膜变性,患者手术干预的意愿不强,暂观察;8号患者左眼经-3.75DS可矫正至1.0,戴镜;22号患者左眼视神经萎缩,手术可能不提高视力。

平均随诊时间(15.7±3.7)月,术前裸眼视力为0.01~0.3,随诊至术后6个月(全部病例均完成拆线超过1个月)的裸眼

视力为0.2~0.9,均较术前有不同程度的提高,部分患者仍需要进一步弱视训练。术后6个月及末次随访的最佳矫正视力(LogMAR,0.30±0.16及0.21±0.11)均高于术前(0.76±0.31),差异有统计学意义($t=12.492, P<0.001$; $t=13.171, P<0.001$)(表3)。术后早期并发症:3只眼有一过性眼压升高,给予局部降眼压治疗后均恢复正常;1只眼角膜水肿,自行恢复;其他并发症:至末次随诊,所有人工晶状体位置及稳定性均良好(图2),未发生视网膜脱离、黄斑水肿、人工晶状体脱位、人工晶状体偏位、继发性青光眼、眼内炎等。

表3 术前、术后6个月及末次随访的视力情况
Table 3 Visual acuity at baseline, 6th month and last follow-up

		Baseline				6th month postoperative				The last follow-up			
		UCVA	UCVA	BCVA	BCVA	UCVA	UCVA	BCVA	BCVA	UCVA	UCVA	BCVA	BCVA
		DF	Log-MAR	DF	Log-MAR	DF	Log-MAR	DF	Log-MAR	DF	Log-MAR	DF	Log-MAR
1	OD	0.3	0.52	0.3	0.52	0.5	0.30	0.8	0.10	0.8	0.10	0.9	0.05
	OS	0.3	0.52	0.4	0.40	0.5	0.30	0.8	0.10	0.8	0.10	0.8	0.10
2	OD	0.25	0.60	0.25	0.60	0.5	0.30	0.6	0.22	0.5	0.30	0.6	0.22
	OS	0.25	0.60	0.3	0.52	0.5	0.30	0.6	0.22	0.5	0.30	0.6	0.22
3	OD	0.15	0.82	0.15	0.82	0.2	0.70	0.3	0.52	0.3	0.52	0.6	0.22
	OS	0.03	1.52	0.08	1.10	0.2	0.70	0.3	0.52	0.3	0.52	0.6	0.22
4	OD	0.15	0.82	0.25	0.60	0.25	0.60	0.4	0.40	0.25	0.60	0.6	0.22
	OS	0.15	0.82	0.15	0.82	0.25	0.60	0.4	0.40	0.25	0.60	0.6	0.22
5	OD	0.25	0.60	0.25	0.60	0.5	0.30	0.6	0.22	0.5	0.30	0.6	0.22
	OS	0.25	0.60	0.25	0.60	0.5	0.30	0.6	0.22	0.5	0.30	0.6	0.22
6	OD	0.25	0.60	0.25	0.60	0.6	0.22	0.8	0.10	0.6	0.22	0.8	0.10
	OS	0.25	0.60	0.25	0.60	0.6	0.22	0.8	0.10	0.6	0.22	0.8	0.10
7	OD	0.15	0.82	0.2	0.70	0.25	0.60	0.5	0.30	0.3	0.52	0.5	0.30
8	OD	0.2	0.70	0.2	0.70	0.25	0.60	0.3	0.52	0.3	0.52	0.4	0.40
9	OD	0.3	0.52	0.5	0.30	0.6	0.22	0.8	0.10	0.6	0.22	0.8	0.10
	OS	0.03	1.52	0.1	1.00	0.4	0.40	0.5	0.30	0.4	0.40	0.5	0.30
10	OD	0.08	1.10	0.1	1.00	0.2	0.70	0.4	0.40	0.6	0.22	0.8	0.10
	OS	0.15	0.82	0.2	0.70	0.2	0.70	0.4	0.40	0.6	0.22	0.8	0.10
11	OD	0.2	0.70	0.2	0.70	0.9	0.05	0.9	0.05	1.0	0.00	1.0	0.00
	OS	0.25	0.60	0.25	0.60	0.9	0.05	0.9	0.05	1.0	0.00	1.0	0.00
12	OD	0.3	0.52	0.3	0.52	0.6	0.22	0.6	0.22	0.6	0.22	0.8	0.10
	OS	0.3	0.52	0.4	0.40	0.6	0.22	0.6	0.22	0.6	0.22	0.8	0.10
13	OD	0.25	0.60	0.25	0.60	0.3	0.52	0.6	0.22	0.4	0.40	0.5	0.30
	OS	0.25	0.60	0.5	0.30	0.3	0.52	0.6	0.22	0.5	0.30	0.5	0.30
14	OD	0.12	0.92	0.15	0.82	0.2	0.70	0.6	0.22	0.4	0.40	0.6	0.22
	OS	0.01	2.00	0.1	1.00	0.2	0.70	0.6	0.22	0.4	0.40	0.6	0.22
15	OD	0.25	0.60	0.25	0.60	0.6	0.22	0.8	0.10	0.6	0.22	0.8	0.10
	OS	0.25	0.60	0.3	0.52	0.6	0.22	0.8	0.10	0.6	0.22	0.8	0.10

16	OD	0.2	0.70	0.2	0.70	0.3	0.52	0.3	0.52	0.4	0.40	0.5	0.30
	OS	0.2	0.70	0.25	0.60	0.3	0.52	0.3	0.52	0.4	0.40	0.6	0.22
17	OD	0.25	0.60	0.25	0.60	0.3	0.52	0.3	0.52	0.3	0.52	0.4	0.40
	OS	0.2	0.70	0.2	0.70	0.3	0.52	0.3	0.52	0.3	0.52	0.4	0.40
18	OD	0.04	1.40	0.05	1.30	0.3	0.52	0.4	0.40	0.3	0.52	0.4	0.40
	OS	0.03	1.52	0.04	1.40	0.3	0.52	0.4	0.40	0.3	0.52	0.5	0.30
19	OD	0.12	0.92	0.12	0.92	0.3	0.52	0.4	0.40	0.3	0.52	0.6	0.22
	OS	0.15	0.82	0.15	0.82	0.3	0.52	0.4	0.40	0.3	0.52	0.4	0.40
20	OD	0.25	0.60	0.25	0.60	0.3	0.52	0.4	0.40	0.3	0.52	0.4	0.40
	OS	0.25	0.60	0.25	0.60	0.3	0.52	0.4	0.40	0.3	0.52	0.4	0.40
21	OD	0.05	1.30	0.05	1.30	0.5	0.30	0.6	0.22	0.5	0.30	0.7	0.15
	OS	0.15	0.82	0.15	0.82	0.5	0.30	0.6	0.22	0.5	0.30	0.6	0.22
22	OD	0.15	0.82	0.15	0.82	0.4	0.40	0.8	0.10	0.6	0.22	0.8	0.10
23	OD	0.04	1.40	0.05	1.30	0.2	0.70	0.3	0.52	0.2	0.70	0.4	0.40
	OS	0.01	2.00	0.05	1.30	0.2	0.70	0.3	0.52	0.2	0.70	0.5	0.30
24	OD	0.02	1.70	0.05	1.30	0.3	0.52	0.3	0.52	0.3	0.52	0.6	0.22
	OS	0.01	2.00	0.02	1.70	0.3	0.52	0.3	0.52	0.3	0.52	0.6	0.22
25	OD	0.25	0.60	0.3	0.52	0.5	0.30	0.6	0.22	0.6	0.22	0.8	0.10
	OS	0.25	0.60	0.3	0.52	0.5	0.30	0.8	0.10	0.6	0.22	0.8	0.10
26	OD	0.25	0.60	0.25	0.60	0.4	0.40	0.6	0.22	0.5	0.30	0.7	0.15
	OS	0.08	1.10	0.15	0.82	0.5	0.30	0.6	0.22	0.5	0.30	0.6	0.22
		0.88± 0.42		0.76± 0.31		0.44± 0.18		0.30± 0.16		0.36± 0.17		0.21± 0.11	

Note: UCVA: Uncorrected visual acuity; BCVA: Best corrected visual acuity; DF: Decimal Fraction; LogMAR: Logarithm of the minimal angle of resolution.

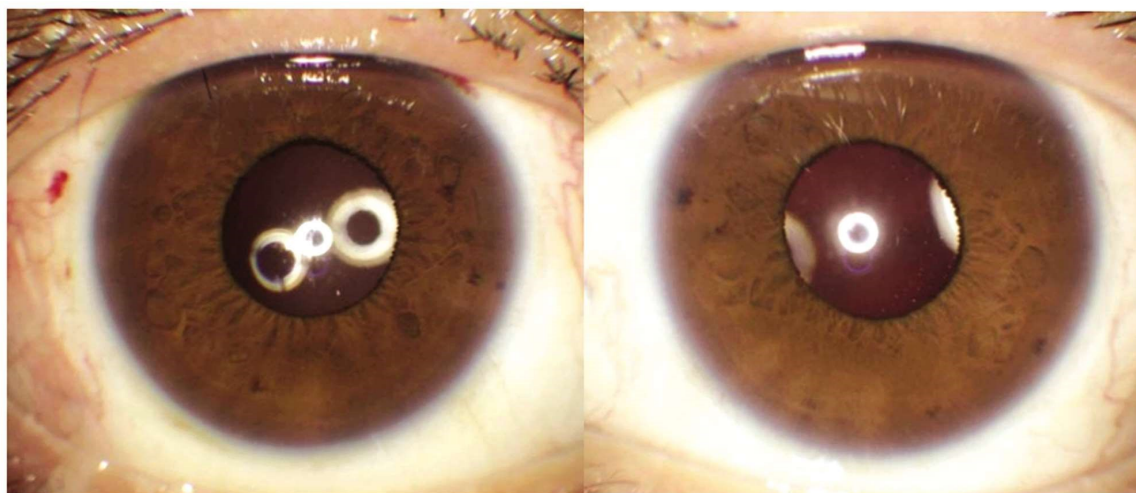


图2 双眼先天性晶状体异位的眼前节照相(21号患者右眼、左眼术后)

Fig.2 The Anterior Segment Photography of No.21 Patient Postoperative

3 讨论

CEL是晶状体悬韧带先天发育异常,导致悬韧带非对称性的过度松弛,引起晶状体离开正常的生理位置。常见于MFS、同型胱氨酸尿症、马切山尼综合征(Weill-Marchesani syndrome)、全身弹力纤维发育异常综合征(Ehlers-Danlos syn-

drome)、IEL等,以MFS最常见^[5]。MFS是一种常染色体显性遗传性系统性结缔组织疾病,患者全身结缔组织均可受累,主要累及心血管系统、眼部及骨骼系统。在心血管系统方面,主动脉根部进行性扩张所导致的夹层主动脉瘤是MFS患者最严重的并发症,二尖瓣脱垂、主动脉瓣关闭不全也是MFS患者常见的心血管系统表现。骨骼系统的表现主要包括身材瘦长、脊柱侧

凸、蜘蛛脚样指趾、胸壁畸形、异常关节运动等。约有 50%-80% 的 MFS 患者出现晶状体异位,以双侧多见^[6]。

Dietz 等^[7]于 1991 年首次在 MFS 患者的 FBN1 基因中发现两种突变 R239P 和 C1409S,并提出 FBN1 基因突变为 MFS 的致病原因。FBN1 基因位于 15q21.1,长约 230kb,包含 65 个外显子和 47 个内含子。FBN1 基因编码相对分子质量为 350kDa 的原纤维蛋白-1 前体。原纤维蛋白-1 是结缔组织微纤维的组成部分,广泛表达于弹性和非弹性组织(如心脏、肌腱、软骨、皮肤及晶状体悬韧带等),对维持所有结缔组织的完整性和功能发挥起到关键性作用^[8]。此外,其他与 CEL 相关的基因还有 TGFBR 基因、ADAMTS 基因家族(ADAMTS14、ADAMTS10、ADAMTS17)、CBS 基因、COL18A1 基因、PAX6 基因、LTBP2 基因、VSX2 基因^[9]。

依据 2010 年修订版 Ghent 诊断标准,Li 等^[10]对 40 例中国 CEL 患者致病基因的研究发现有 34 例患者可诊断为 MFS 且均为 FBN1 基因相关的(34/40,85.0%),这个结论远远高于高加索人种^[5,11]。我们的结论与 Li 相似,有 84.6% 患者可以确诊 MFS 且均为 FBN1 基因相关,提示中国人 CEL 的最主要病因为 MFS 且 FBN1 基因突变可能是中国人 CEL 最主要的致病基因。无论 CEL 诊断为 MFS 或误诊为 MFS,都可能给患者及整个家庭带来严重的后果:从儿童期开始的频繁就医的时间和负担、运动 and 社交方面的限制、焦虑抑郁甚至更严重的心理负担、就业机会的限制或丧失、婚姻生育的决定等等。尽管由于经济负担等原因 2010 年修订版 Ghent 诊断标准未将基因突变检测列为必需,FBN1 基因突变检测的开展和普及在我国有非常重要的意义,一旦发现致病基因突变,就为确诊 MFS 提供了极为有力的证据。

以往不合并系统性疾病 CEL 患者被诊断为 IEL,2010 年修订版 Ghent 诊断标准做出了改进,提出对 IEL 的诊断不应该早于 20 岁,因为 20 岁以前心血管系统特征性异常往往还不显现。对于 20 岁以下散发性或家族性病例,如果缺乏主动脉相关体征且未检测到与主动脉病变相关的 FBN1 基因突变,建议使用“潜在 MFS”的诊断,提示须继续随访可能存在的主动脉根部进行性扩张^[3]。本研究中有 3 号、8 号和 20 号患者年龄分别为 6 岁、9 岁和 7 岁,他们存在晶状体异位且合并一定的骨骼改变,但主动脉相关体征尚未显现,均有 FBN1 突变但均为新突变(尚未证明与主动脉疾病相关),且家系成员的致病基因检测均不完善,在此我们不应过早排除 MFS 而诊断为 IEL,须要长期临床随访,一旦患者或家族出现主动脉瘤病例或其 FBN1 基因突变被证实与主动脉瘤相关,则其 MFS 诊断成立。Chandra 等^[12]回顾了 20 年来所有已发表的由 FBN1 突变引起的 IEL 病例,根据 2010 年修订版 Ghent 标准重新分类诊断,有 46.3% 的 IEL 先证者被重新归类为 MFS,有 38.5% 的 IEL 相关 FBN1 基因突变被证实与主动脉根部扩张/夹层相关,从而导致这 38.5% 的患者也最终诊断为 MFS,表明由 FBN1 突变引起的 EL 实际上是 MFS 纤维蛋白病谱的一部分。Detaint 等对 1013 例 FBN1 基因突变先证者的回顾性研究发现^[13],主动脉扩张的患病率随着患者年龄的增长而升高,从 30 岁时的 53% 升高到 60 岁的 96%;出现主动脉事件(主动脉夹层、预防性主动脉手术等)的概率也从 30 岁时的 16% 升高至 60 岁时

74%。上述均提示我们,对于年龄小的患者,应注意长期评估随访眼部之外表现,进行终身心脏影像学观察,包括每年一次的超声心动检查,以监测主动脉根部直径,如果在随访期间出现主动脉扩张,则可能会重新分类为 MFS,同时也应监测随访 IEL 家族成员,有出现更严重表型的可能。

CEL 的眼科手术需考虑裸眼及矫正视力、晶状体脱位的程度范围、年龄及术前与术中异常发现,采取不同术式治疗,最大程度建立视觉功能。目前,主要的手术选择包括半脱位晶状体的白内障超声乳化摘除、晶状体-前部玻璃体切除和晶状体-玻璃体切除术,晶状体被移除后的光学康复包括无晶状体佩戴眼镜或隐形眼镜、房角支撑型前房型人工晶状体、虹膜夹型人工晶状体(前房型或后房型)、囊袋内植入型人工晶状体(联合或不联合张力环植入)和巩膜固定人工晶状体(缝线固定或巩膜层间固定)。手术时机和手术方式目前并无明确界定,需谨慎选择,一方面幼龄患儿较多但缺乏针对幼龄患儿的大样本量长期随访,另一方面 MFS 的眼部改变往往不仅局限于晶状体水平。本研究中,有 59.6% 的患眼在术前或术中发现存在周边视网膜变性行视网膜光凝治疗;一个 185 例 MFS 患者的问卷调查^[14]显示 15.1% 的受访者发生了视网膜脱离,21% 的视网膜脱离患者既往接受过晶状体手术,44% 的视网膜脱离患者为双眼受累而 46% 为复发性视网膜脱离。晶状体异位和悬韧带缺陷可能导致锯齿缘持续受到牵拉、加速玻璃体液化、玻璃体视网膜界面持续的牵引以及眼轴长度增加,从而导致视网膜变薄并易患视网膜变性甚至视网膜脱离^[15,16],年龄较小、高度近视和男性均是视网膜脱离的危险因素^[17,18]。我们的经验是,对于大部分 CEL 患者,选择平坦部入路微创晶状体-玻璃体切除联合人工晶状体巩膜缝线固定术,仅对个别轻度晶状体脱位患者进行超声乳化联合人工晶状体植入术(联合或不联合张力环植入),术后效果满意,暂无术后视网膜脱离的病例。平坦部入路晶状体-玻璃体切除联合人工晶状体巩膜缝线固定术是运用最多也最经典的手术方式,一方面目前微创玻璃体切除术技术掌握到位,并发症越来越少,另一方面,幼龄患儿相对多,术前存在对周边眼底检查和治疗的不配合,术中可以自如的对视网膜病变直接进行视网膜光凝治疗或预防性 C3F8 膨胀气体等气液交换^[19],此外,MFS 患者悬韧带松弛、断裂进行性加重的可能,谨慎选择单纯的张力环及人工晶状体囊袋内植入。本研究存在以下不足:①研究的样本量偏小,有待积累相关病例,进一步丰富研究内容。②家系样本的采集还在进行中,基因变异来源的验证尚待完善。③手术效果的远期随访有待关注。

综上所述,马凡综合征是此 26 例中国人双眼先天性晶状体异位的主要病因,FBN1 基因突变检测可为确诊提供有力证据,微创晶状体-玻璃体切除联合人工晶状体悬吊术效果好,术中对视网膜变性区联合激光光凝术可能降低视网膜脱离的发生。

参考文献 (References)

- [1] Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders [J]. J Med Genet, 2006, 43(10): 769-787
- [2] Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, et al. Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery[J]. Hum Mutat, 2016, 37

- (6): 524-531
- [3] Loeyz BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome[J]. *J Med Genet*, 2010, 47(7): 476-485
- [4] Ceroni F, Aguilera-Garcia D, Chassaing N, et al. New GJA8 variants and phenotypes highlight its critical role in a broad spectrum of eye anomalies[J]. *Hum Genet*, 2019, 138(8-9): 1027-1042
- [5] Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies [J]. *J Med Genet*, 2000, 37(1): 9-25
- [6] Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene [J]. *Nature*, 1991, 352(6333): 337-339
- [7] Biggin A, Holman K, Brett M, et al. Detection of thirty novel FBN1 mutations in patients with Marfan syndrome or a related fibrillinopathy[J]. *Hum Mutat*, 2004, 23(1): 99
- [8] Chandra A, Charteris D. Molecular pathogenesis and management strategies of ectopia lentis[J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(2): 162-168
- [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] Chandra A, Aragon-Martin JA, Hughes K, et al. A genotype-phenotype comparison of ADAMTSL4 and FBN1 in isolated ectopia lentis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(8): 4889-4896
- [11] Chandra A, Patel D, Aragon-Martin JA, et al. The revised ghent nosology; reclassifying isolated ectopia lentis[J]. *Clin Genet*, 2015, 87(3): 284-287
- [12] D  taint D, Faivre L, Collod-B  rou G, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(18): 2223-2229
- [13] Chandra A, Ekwalla V, Child A, et al. Prevalence of ectopia lentis and retinal detachment in Marfan syndrome [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(1): e82-3
- [14] Sharma T, Gopal L, Shanmugam MP, et al. Retinal detachment in Marfan syndrome: clinical characteristics and surgical outcome [J]. *Retina*, 2002, 22(4): 423-428
- [15] Lee SY, Ang CL. Results of retinal detachment surgery in Marfan syndrome in asians[J]. *Retina*, 2003, 23(1): 24-29
- [16] Loewenstein A, Barequet IS, De Juan E Jr, et al. Retinal detachment in Marfan syndrome[J]. *Retina*, 2000, 20(4): 358-363
- [17] Dotrelova D, Karel I, Clupkova E. Retinal detachment in Marfan's syndrome. Characteristics and surgical results[J]. *Retina*, 1997, 17(5): 390-396
- [18] Parolini B, Prigione G, Romanelli F, et al. Postoperative complications and intraocular pressure in 943 consecutive cases of 23-gauge transconjunctival pars plana vitrectomy with 1-year follow-up [J]. *Retina*, 2010, 30(1): 107-111
- [19] Fan F, Luo Y, Liu X, et al. Risk factors for postoperative complications in lensectomy-vitrectomy with or without intraocular lens placement in ectopia lentis associated with Marfan syndrome[J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(10): 1338-1342