

原纤维蛋白 1 在眼科相关疾病中的研究进展

孙龙娇¹, 蒋文君^{1,2,3}, 温莹^{1,2,3}

引用: 孙龙娇, 蒋文君, 温莹. 原纤维蛋白 1 在眼科相关疾病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(4): 641-645.

基金项目: 山东省中医药科技项目 (No.Z-2023068); 山东省医药卫生科技项目 (No.202407021361)

作者单位:¹(250014) 中国山东省济南市, 山东中医药大学;
²(250002) 中国山东省济南市, 山东中医药大学附属眼科医院
山东省中西医结合眼病防治重点实验室 山东省眼视光与青少年视力低下防控临床医学研究中心;³(250002) 中国山东省济南市, 山东省眼病防治研究院

作者简介: 孙龙娇, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜眼表疾病、眼外伤及眼底病。

通讯作者: 蒋文君, 博士, 研究员, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼科学基础. jiangwenjun@sducm.edu.cn; 温莹, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 角膜、眼表疾病、眼外伤及眼底病. wenyinge@163.com

收稿日期: 2025-09-29 修回日期: 2026-02-27

摘要

原纤维蛋白 1 (FBN1) 是一种由 *FBN1* 基因编码的大型、富含半胱氨酸的钙结合细胞外基质糖蛋白, 是微纤维的结构成分。该蛋白广泛分布于晶状体悬韧带、小梁网、角膜、视网膜及其微血管等组织的结缔组织内, 为其提供机械支撑。研究表明, *FBN1* 基因突变导致 FBN1 蛋白表达的下调能够显著破坏微原纤维组装及 TGF- β 等信号调控功能, 与晶状体异位、青光眼、扁平角膜及视网膜血管性疾病等多种重要眼病的发生发展密切相关。文章综述了 *FBN1* 基因突变相关眼科疾病的临床表征和分子机制, 旨在探讨其发病机制与治疗策略, 为开发新的靶向疗法提供分子依据。

关键词: 原纤维蛋白 1; 晶状体异位; 青光眼; 扁平角膜

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.4.15

Research progress of fibrillin - 1 in ophthalmic diseases

Sun Longjiao¹, Jiang Wenjun^{1,2,3}, Wen Ying^{1,2,3}

Foundation items: Shandong Provincial Science and Technology Project of Traditional Chinese Medicine (No. Z - 2023068); Shandong Provincial Medical and Health Science and Technology Project (No.202407021361)

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Shandong Provincial Clinical Medicine Research Center of Optometry and Adolescent Low Vision Prevention and Control, Jinan 250002,

Shandong Province, China; ³Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Jiang Wenjun. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Shandong Provincial Clinical Medicine Research Center of Optometry and Adolescent Low Vision Prevention and Control, Jinan 250002, Shandong Province, China; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China. jiangwenjun@sducm.edu.cn; Wen Ying. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Shandong Provincial Clinical Medicine Research Center of Optometry and Adolescent Low Vision Prevention and Control, Jinan 250002, Shandong Province, China; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China. wenyinge@163.com

Received: 2025-09-29 Accepted: 2026-02-27

Abstract

• Fibrillin - 1 (FBN1) is a large - sized, cysteine - rich, calcium - binding extracellular matrix glycoprotein encoded by the *FBN1* gene. As a structural component of microfibrils, this protein is widely distributed in the connective tissues of various ocular structures, including the zonules of Zinn, trabecular meshwork, cornea, retina, and its microvessels, providing mechanical support. Studies have shown that mutations in the *FBN1* gene, resulting in decreased protein expression, significantly disrupt microfibril assembly and TGF - β - mediated signaling pathways. These pathogenic mechanisms are strongly linked to the development of key ocular disorders, such as lens dislocation, glaucoma, keratoconus, and retinal vascular diseases. This review summarizes and discusses the clinical manifestations and molecular mechanisms of *FBN1* - related ophthalmic conditions, with the aim of elucidating their pathogenesis and therapeutic strategies while laying molecular foundations for the development of novel targeted therapies.

• **KEYWORDS:** fibrillin - 1; lens ectopia; glaucoma; applanation

Citation: Sun LJ, Jiang WJ, Wen Y. Research progress of fibrillin-1 in ophthalmic diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026, 26(4): 641-645.

0 引言

原纤维蛋白 1 (fibrillin-1, FBN1) 是一种大小为 350 kDa 的大蛋白,由美国学者 Sakai 等^[1]于 1986 年首次发现并命名,其单体的 N 端和 C 端通过“头尾排列”的方式从单体组装成直径为 10-12 nm 的微纤维。这些微纤维广泛存在于晶状体悬韧带、小梁网、角膜、视网膜及其微血管等眼部组织的结缔组织中,在结构完整性和功能稳定性方面起重要作用^[1-3]。FBN1 蛋白可通过潜在转化生长因子结合蛋白 (latent transforming growth factor-beta binding protein, LTBP) 调节转化生长因子-β (transforming growth factor-beta, TGF-β) 的生物利用度和活性,因此 FBN1 蛋白的结构和功能异常能够过度激活 TGF-β 信号通路,释放 TGF-β,从而激活 Smad 等下游信号通路,上调基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的表达,降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蛋白^[4],导致相关疾病表型加重。

FBN1 与多种眼病的发生发展密切相关。FBN1 基因突变可导致其编码蛋白的结构异常 (如关键半胱氨酸残基被取代,破坏二硫键形成与分子内交联),进而损害微原纤维的正常组装、稳定性或力学性能。在眼前节,这种微原纤维缺陷能导致晶状体悬韧带薄弱,同时角膜细胞外基质的弹性和延展性下降,胶原和蛋白多糖破坏,最终导致晶状体脱位和扁平角膜,并且可以继发视网膜脱离^[5-6]。小梁网中 FBN1 功能异常会上调 TGF-β 表达,通过激活 Smad 信号通路等一系列反应,参与小梁网和 Schlemm 管 ECM 的生物力学改变及房水流出阻力增加的过程,导致眼压升高^[7],造成原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG)。另外,FBN1 蛋白的结构与功能缺陷还能造成微纤维相关糖蛋白 1 (microfibril-associated glycoprotein-1, MAGP1) 沉积减少,损害内皮细胞分化和尖端细胞功能^[3],伴随血管平滑肌细胞局灶性或节段性缺失、Bruch 膜结构异常和血管通透性改变等变化,最终破坏视网膜血管的结构完整性与正常功能。

1 FBN1 与晶状体异位

晶状体异位是指因悬韧带缺损或离断导致晶状体偏

离正常生理位置的疾病,可作为孤立的眼部异常单独发生,亦可与其他眼部发育异常或全身系统发育异常伴发,如马凡综合征 (Marfan syndrome, MFS)^[8]。近 20 a,与孤立性晶状体异位相关的 FBN1 基因新突变不断被发现和报道,见表 1。其中涉及半胱氨酸残基取代的突变,主要破坏了 FBN1 蛋白表皮生长因子样 (EGF-like) 结构域内形成二硫键的能力,进而影响蛋白质的正确折叠和微原纤维的结构稳定性^[9-12]。2024 年 Klemenzdottir 等^[13]通过对 32 例确诊为 MFS 的冰岛人群进行全基因组测序,发现 FBN1 外显子 64 突变 c.8038>T 导致 p.(Arg2680Cys) 既可以引起孤立性晶状体异位,又可以引起心血管异常等 MFS 全身症状。由此可见,FBN1 基因突变与晶状体异位密切相关,半胱氨酸取代的错义突变可能是孤立性晶状体异位发病的重要分子基础。

FBN1 蛋白能维持晶状体悬韧带结构的完整性和晶状体位置的稳定。研究发现,FBN1 基因突变会引发晶状体悬韧带中带纤维的缺陷,并改变晶状体囊结构,这些结构异常导致睫状体到晶状体的距离增加^[14],造成晶状体异位,异位的晶状体对玻璃体基底部产生牵引,导致视网膜周边部裂孔或撕裂,引发视网膜脱离^[15]。动物研究表明,2025 年 Esdaile 等^[16]通过对 1 匹确诊为先天性双侧晶状体异位的奥尔登堡×纯血马杂交驹进行全基因组测序,发现 FBN1 基因编码区突变 NC_009144.3:g.142398596 C>T 导致 p.(Ala882Val),该变异通过范德华冲突干扰蛋白杂交结构域中二硫键的形成,引起双侧晶状体异位 (伴随小晶状体、球形晶状体)。在斑马鱼中,通过在第 9 外显子 5 325 bp 处引入 1 bp 的缺失 (G) 和 5 bp 的插入 (CTACC),导致 FBN1 蛋白的 p.(Gly1709AlafsTer40) 变化,发现最显著的眼部表型即为晶状体半脱位和前房深度增加^[17]。通过 FBN1Lox 小鼠与 Pax6αCre 小鼠杂交,实现了非色素睫状上皮 (non-pigmented ciliary epithelium, NPCE) 中 FBN1 的靶向缺失,导致 NPCE 鼻/颞区 FBN1 蛋白表达下调,晶状体悬韧带发生纤维数量减少、纤维密度降低、纤维明显变薄和拉伸强度剧降等异常,从而发生晶状体悬韧带破裂,最终导致晶状体异位并可在数月内发生脱离^[18-20]。这进一步证实了 FBN1 蛋白通过维持晶状体悬

表 1 近 20 a 孤立性晶状体异位患者的不同类型 FBN1 基因突变

突变类型	外显子	核苷酸变异	氨基酸变异	家族史	参考文献
错义突变	4	c.364C>T	p.R122C	-	[21]
错义突变	6	c.718C>T	p.R240C	+	[22-23]
错义突变	2	c.184C>T	p.R62C	+	[22,24]
错义突变	13	c.1633C>T	p.R545C	-	[22,25]
错义突变	15	c.1879C>T	p.R627C	-	[25]
错义突变	37	c.4588C>T	p.R1530C	-	[25]
错义突变	24	c.2860C>T	p.R954C	+	[26]
错义突变	12	c.1511G>A	p.C504Y	-	[27]
错义突变	36	c.4539C>G	p.C1513W	-	[27]
错义突变	38	c.4781G>T	p.G1594V	-	[27]
错义突变	15	c.1759 T>C	p.C587R	+	[28]
错义突变	18	c.2262A>G	p.Y754C	+	[28]
错义突变		c.188A>G	p.Tyr63Cys	-	[9]
错义突变		c.1916G>A	p.Cys639Tyr	-	[9]
错义突变		c.385T>A	p.Cys129Ser	+	[29]

韧带的正常结构与力学性能,在稳定晶状体位置中发挥着核心作用。此外,异位晶状体的组织极性受到干扰,易变得不透明,逐渐发展为白内障;同时,眼球长度和体积可能异常增加^[18]。

由此可见,FBN1 基因突变主要通过破坏蛋白质二硫键的形成和微原纤维的正常组装,导致晶状体悬韧带脆弱且松弛,无法稳定地固定晶状体,引发晶状体异位。某些 FBN1 基因突变仅导致孤立的眼部异常,而另一些则引起全身性综合征,如 MFS。突变类型(特别是半胱氨酸替代)及其在特定功能域(例如 EGF 样区域)中的分布,可能是导致临床表现差异的重要原因。未来,针对 FBN1 蛋白折叠与微原纤维组装的分子疗法(如分子伴侣药物、寡核苷酸介导的剪接修饰等)有望成为早期或亚临床患者病因性治疗的方法,进而从根本上延缓或预防晶状体异位及相关继发性病变的发生。

2 FBN1 与青光眼

青光眼是一种神经退行性致盲性眼病,FBN1 特异性敲除导致前房加深^[18],可能与开角型青光眼的发病有关。Ko 等^[30]发现在 FBN1^{Tsk/+}小鼠诱导的 POAG 中,房水 TGF- β (尤其是 TGF- β 2)水平升高,并且小梁网内弹性微纤维退化,在小梁网的关键房水引流组织和 Schlemm 管内壁中形成含有 FBN1 的异常斑块^[31-32],这提示 FBN1 基因突变可能破坏眼前节组织中潜在的 TGF- β 储存,导致房水 TGF- β 2 异常,从而导致青光眼的发生,但还需进一步实验来验证这一猜想。FBN1^{Tsk/+}小鼠实验进一步发现,眼组织中 FBN1 蛋白表达下调会造成微纤维缺乏,视神经节细胞和视神经轴突的损失增加,对眼压(intraocular pressure, IOP)诱导的视神经变性的易感性增加^[33],也就是说微原纤维缺陷小鼠更容易因 IOP 升高而患青光眼,进一步证实 FBN1 稳态的异常是 POAG 的致病因素。研究发现,眼组织中的 FBN1 蛋白表达下调,其与 LTBP 的结合减少,导致大潜伏转化生长因子 β 复合物(large latent transforming growth factor- β complex, LTC)无法稳定锚定在细胞外基质而大量游离,游离的 LTC 更易被整合素或蛋白酶激活,进而解离潜伏相关肽(latency-associated peptide, LAP)并释放大量活性 TGF- β ^[31],房水和小梁网中 TGF- β (尤其是 TGF- β 2)的水平升高,激活 Smad 3 信号通路,上调小梁网细胞内源性烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4(NADPH oxidase 4, NOX4)的表达,促进小梁网细胞的氧化应激,促进小梁网细胞合成和分泌纤维连接蛋白,增加小梁网组织中 ECM 的沉积,造成小梁网孔变小,房水流出阻力增加,导致青光眼患者的眼压升高^[30]。

然而,在剥脱性青光眼这一亚型中,FBN1 的表达模式呈现出显著不同。在剥脱性青光眼患者的晶状体囊标本中 FBN1 蛋白的表达持续上调^[34]。FBN1 是构成细胞外纤维聚集体的主要成分之一,FBN1 蛋白表达上调导致细胞外纤维聚集体在眼部堆积,积聚在房水流出通路中,许多患者会出现眼内压升高,并最终发展为剥脱性青光眼^[35]。

FBN1 表达异常影响负责房水引流生物力学的弹性眼球微纤维组织的相关机制还需要进一步探究,值得注意的是,上述研究发现 FBN1 在青光眼不同亚型中的表达有差异:小鼠模型中 FBN1 蛋白缺乏会诱发青光眼,而人类剥脱性青光眼却呈现 FBN1 蛋白上调。这一表达差异可能暗示,POAG 与剥脱性青光眼在 FBN1 相关的发病通路上存在根本差异:前者可能更侧重于因 FBN1 缺失导致的微

纤维结构缺陷与 TGF- β 信号异常激活;而后者则可能涉及 FBN1 蛋白的过表达或异常聚集^[35],最终同样阻塞房水流出通路。此外,剥脱性青光眼中的 FBN1 上调,也可能是一种针对微纤维结构损伤的代偿反应,或因蛋白质错误折叠、聚集而引发的病理本身。这提示我们 FBN1 在不同物种、疾病类型及微环境中可能具有多重功能,也反映出当前 FBN1 敲除模型在模拟人类剥脱性青光眼方面的局限性。因此,未来的研究需构建能够模拟 FBN1 蛋白表达上调或聚集异常的新型模型,从而更准确地揭示 FBN1 在剥脱性青光眼中的具体作用机制。

3 FBN1 与视网膜血管性疾病

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)和视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)等视网膜血管性疾病中新生血管的形成与 FBN1 的表达变化及功能密切相关^[36]。在视网膜血管发育与稳态中,FBN1 与 MAGP1/2 共同包裹小动脉,动物研究发现 FBN1 蛋白表达下调会导致血管覆盖率降低、MAGP1 沉积减少、内皮萌芽受抑,并伴随毛细血管密度、分支点和尖端细胞活性下降,显著抑制新生血管形成^[3]。深入研究发现,FBN1 蛋白表达下调通过干扰 VEGF-A/Notch 和 Smad 信号通路调控内皮细胞的分化:(1)FBN1/MAGP1 缺陷导致 Smad1/5 通路过度激活,损害尖端细胞功能;(2)在新生血管环境中,VEGF-A 上调 Notch 配体 DLL4,激活 Notch1 受体并释放 NICD,抑制干细胞中 VEGFR2/3 表达,同时低 Notch 活性会诱导血管尖端细胞形成具有蛋白水解功能的侵袭性伪足,共同影响内皮侵袭和血管完整性^[3]。因此,FBN1 蛋白的表达异常与多种视网膜血管疾病相关。DME 患者房水中的 FBN1 蛋白表达显著下调^[37];糖尿病小鼠模型显示在视网膜和血管内皮细胞中 FBN1 蛋白的表达上调,下调 FBN1 可保护早期糖尿病小鼠的视网膜免受视网膜-血液屏障损伤,减少血管渗漏、细胞凋亡,维持血管内皮细胞屏障功能^[36],提示其作用具有阶段和微环境特异性,但糖尿病环境导致 FBN1 蛋白的表达和功能发生改变的原因仍不明确,未来研究应着重探讨高糖条件下 FBN1 转录及翻译后修饰的调控机制,并分析其与细胞外基质组分相互作用的变化,从而为针对 FBN1 的靶向治疗策略提供理论依据。

另外,在 RVO 患者(包括分支静脉阻塞和中央静脉阻塞并发黄斑水肿)的房水中,同样观察到 FBN1 蛋白表达下调^[38],且其水平降低与视力下降(BCVA 降低)和黄斑水肿加重相关^[39]。此外,氧诱导视网膜病变(oxygen-induced retinopathy, OIR)模型中观察到的视网膜中 FBN1 蛋白表达上调仅能够提示我们氧损伤可能通过影响 FBN1 参与血管病变,具体机制需进一步研究^[40]。

总之,FBN1 蛋白下调能够过度激活 Smad1/5 并扰乱 DLL4/Notch1 平衡,进而抑制尖端细胞功能与新生血管形成,在视网膜血管稳态和新生血管形成中发挥核心调控作用。但 FBN1 蛋白的表达在 DME 和 RVO 两类疾病中表现出截然相反的结果,这一矛盾提示,FBN1 的功能可能具有显著的阶段和微环境特异性。例如,疾病早期,视网膜局部组织内的 FBN1 上调可能是一种针对高糖或缺血损伤的代偿性或应激性反应,旨在维持血管结构完整性;而随着疾病进展,持续的病理刺激可能导致 FBN1 耗竭或代谢清除加快,最终反映在房水等循环体液中的水平下降。因此,FBN1 蛋白在视网膜血管疾病中可能存在双重调控能

力,但目前仍缺乏相关的动物研究和细胞研究,具体的调控机制尚不清楚,未来需建立更贴近人类疾病病程的动物和细胞模型,在不同时间点、不同检测层面探究 FBN1 蛋白是否具有双重调控效应。

4 FBN1 与扁平角膜

扁平角膜(applanation)是指角膜曲率低于正常,同时常伴有其他眼部异常的先天性发育异常,可引发远视或多种屈光不正,并因前房狭小及房角畸形合并闭角型或开角型青光眼。角膜中存在复杂的弹性纤维网络^[41],这些弹性纤维由微纤维束组成,以较窄的富含 FBN1 蛋白的微原纤维束的形式延伸到外周和中央基质,微纤维束平行于角膜表面,集中在后弹力层膜正前方的后基质中^[41]。研究发现,FBN1 突变患者的角膜明显比正常人的角膜更扁平^[41-42]。Feneck 等^[5]研究也表明,当 FBN1 被破坏时,角膜结构和超微结构会发生变化。动物研究发现,成年 FBN1+/-小鼠的角膜中的弹性纤维杂乱无章,向多个方向运行,比同龄野生型小鼠的角膜更薄、更平坦,弹性纤维的减少或畸形导致角膜在内应力释放后被膨胀的球体从外周向外拉,造成角膜变薄变平^[6]。进一步研究发现,FBN1 等位基因突变产生了截短的 FBN1 单体,破坏微原纤维的形成和结构,导致 TGF- β 信号传导激增,MMP 上调,降解 ECM 蛋白,破坏 ECM 中胶原蛋白和蛋白多糖,导致角膜组织的强度、形状和透明度发生改变^[4-6]。

由此可见,当 FBN1 基因突变导致 FBN1 表达下调时,会破坏微原纤维的正常组装,引起 TGF- β 信号异常活化,导致 MMP 的上调,降解 ECM 蛋白,导致 ECM 的稳定性和透明度下降,角膜基质中胶原和弹性纤维排列紊乱、角膜变薄且曲率降低,这些结构改变共同导致角膜逐渐变得平坦,最终形成扁平角膜。

5 小结与展望

本文综述了 FBN1 蛋白作为微原纤维核心蛋白的结构功能及致病机制方面的研究进展,尤其在晶状体异位、青光眼、视网膜病变和扁平角膜等疾病中发挥关键作用。然而,当前研究仍存在局限性:(1)动物模型与人类疾病之间存在物种差异,多数机制证据源于基因敲除动物模型,其与人类疾病在分子表型、病理进程等方面存在明显差异,限制了其临床转化价值;(2)针对 FBN1 突变所介导的信号通路紊乱(如 TGF- β 、Notch、Smad 等),目前仍缺乏靶向性干预策略和实质性治疗进展。未来应构建更贴近人类疾病特征的动物模型,研究 FBN1 蛋白表达的动态调控机制,探索 FBN1 作为治疗靶点的可行性与策略,针对 FBN1 表达下调的相关疾病,可探索通过基因治疗、转录调控或小分子药物促进其正常表达与功能的策略;而对于 FBN1 表达上调或异常聚集的疾病,则需研究开发靶向抑制剂、降解剂或特异性抗体,以清除病理性聚集或抑制其过度产生。通过推动针对 FBN1 及相关信号通路的精准治疗策略开发,最终促进其临床转化与应用。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:孙龙娇论文选题与修改,初稿撰写,文献检索;温莹、蒋文君选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol*,

1986,103(6):2499-2509.

- [2] Thomas MN, Skopiński P, Roberts H, Woronkiewicz M. The Ocular Surface and the Anterior Segment of the Eye in the Pseudoexfoliation Syndrome: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*, 2025,26(2):532.
- [3] Alonso F, Dong YC, Li L, et al. Fibrillin-1 regulates endothelial sprouting during angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023,120(23):e2221742120.
- [4] Li L, Huang JX, Liu YH. The extracellular matrix glycoprotein fibrillin-1 in health and disease. *Front Cell Dev Biol*, 2023,11:1302285.
- [5] Feneck EM, Souza RB, Lewis PN, et al. Developmental abnormalities in the Cornea of a mouse model for Marfan syndrome. *Exp Eye Res*, 2020,194:108001.
- [6] White TL, Lewis P, Hayes S, et al. The structural role of elastic fibers in the Cornea Investigated using a mouse model for Marfan syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017,58(4):2106-2116.
- [7] 石永伟,毕宏生,蒋文君.转化生长因子- β 2 与眼病关系的研究进展. *眼科新进展*, 2023,43(5):407-411.
- [8] Wang X, Song L, Liu Y, et al. Clinical ocular prediction model of postoperative ametropic amblyopia in patients with congenital ectopia lentis. *Front Med (Lausanne)*, 2024,11:1491736.
- [9] Li J, Jia X, Li S, et al. Mutation survey of candidate genes in 40 Chinese patients with congenital ectopia lentis. *Mol Vis*, 2014,20:1017-1024.
- [10] Guo D, Li S, Xiao X, et al. Clinical and Genetic Landscape of Ectopia Lentis Based on a Cohort of Patients From 156 Families. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024,65(1):20.
- [11] Chipeta C, Aragon-Martin J, Chandra A. Zonulopathies as Genetic Disorders of the Extracellular Matrix. *Genes (Basel)*, 2024,15(12):1632.
- [12] Yang G, Chu M, Zhai X, et al. A novel FBN1 mutation in a Chinese family with isolated ectopia lentis. *Mol Vis*, 2012,18:945-950.
- [13] Klemenzdottir EO, Arnadottir GA, Jensson BO, et al. A population-based survey of FBN1 variants in Iceland reveals underdiagnosis of Marfan syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2024,32(1):44-51.
- [14] Souza RB, Gyuricza IG, Cassiano LL, et al. The $mg\Delta^{lm}$ mouse model for Marfan syndrome recapitulates the ocular phenotypes of the disease. *Exp Eye Res*, 2021,204:108461.
- [15] Chandra A, Ekwalla V, Child A, et al. Prevalence of ectopia lentis and retinal detachment in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol*, 2014,92(1):82-83.
- [16] Esdaile E, Houston K, Till BJ, et al. A de novo FBN1 variant likely causes congenital bilateral ectopia lentis in a crossbred horse. *Sci Rep*, 2025,15(1):37238.
- [17] Quint WH, Tadema KCD, Crins JHC, et al. Zebrafish: an *in vivo* screening model to study ocular phenotypes. *Transl Vis Sci Technol*, 2022,11(3):17.
- [18] Jones W, Rodriguez J, Bassnett S. Targeted deletion of fibrillin-1 in the mouse eye results in ectopia lentis and other ocular phenotypes associated with Marfan syndrome. *Dis Model Mech*, 2019,12(1):dmm037283.
- [19] Huang LX, Xu TT, Gan JH, et al. Zonule-associated gene variants in isolated ectopia lentis and glaucoma. *J Glaucoma*, 2023,32(7):80-89.
- [20] Bassnett S. Zinn's zonule. *Prog Retin Eye Res*, 2021,82:100902.
- [21] Comeglio P, Evans AL, Brice G, et al. Identification of FBN1 gene mutations in patients with ectopia lentis and marfanoid habitus. *Br J Ophthalmol*, 2002,86(12):1359-1362.
- [22] Adès LC, Holman KJ, Brett MS, et al. Ectopia lentis phenotypes and the FBN1 gene. *Am J Med Genet A*, 2004,126A(3):284-289.
- [23] Vanita V, Singh J R, Singh D, et al. A recurrent FBN1 mutation in an autosomal dominant ectopia lentis family of Indian origin. *Mol Vis*,

2007,13:2035–2040.

[24] Yu R, Lai Z, Zhou W, et al. Recurrent FBN1 mutation (R62C) in a Chinese family with isolated ectopia lentis. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141(6):1136–1138.

[25] Jin C, Yao K, Jiang J, et al. Novel FBN1 mutations associated with predominant ectopia lentis and marfanoid habitus in Chinese patients. *Mol Vis*, 2007,13:1280–1284.

[26] Deng T, Dong B, Zhang X, et al. Late-onset bilateral lens dislocation and glaucoma associated with a novel mutation in FBN1. *Mol Vis*, 2008,14:1229–1233.

[27] Turner CL, Emery H, Collins AL, et al. Detection of 53 FBN1 mutations (41 novel and 12 recurrent) and genotype-phenotype correlations in 113 unrelated probands referred with Marfan syndrome, or a related fibrillinopathy. *Am J Med Genet A*, 2009,149A(2):161–170.

[28] Liang C, Fan W, Wu S, et al. Identification of a novel FBN1 mutation in a Chinese family with isolated ectopia lentis. *Mol Vis*, 2011, 17:3481–3485.

[29] Mohammad AN, Atwal PS. A 2-year-old child with bilateral ectopia lentis and a novel FBN1 gene variant Cys129Ser. *J Pediatr Genet*, 2018,7(2):83–85.

[30] Ko MK, Woo JI, Gonzalez JM, et al. Fibrillin-1 mutant mouse captures defining features of human primary open glaucoma including anomalous aqueous humor TGF beta-2. *Sci Rep*, 2022,12:10623.

[31] Tan JC, Ko MK, Woo JI, et al. Aqueous humor TGFβ and fibrillin-1 in Tsk mice reveal clues to POAG pathogenesis. *Sci Rep*, 2024, 14(1):3517.

[32] Wu HJ, Kuchtey RW, Kuchtey J. Optic neuropathy associated with TGFβ dysregulation in mice with a glaucoma-causative mutation of ADAMTS10. *Matrix Biol*, 2022,113:83–99.

[33] Wu HJ, Kuchtey J, Kuchtey RW. Increased susceptibility to glaucomatous damage in microfibril deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(10):28.

[34] de Maria A, Zientek KD, David LL, et al. Compositional analysis of extracellular aggregates in the eyes of patients with exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(15):27.

[35] Wu HJ, Krystofiak E, Kuchtey J, et al. Enhanced optic nerve expansion and altered ultrastructure of elastic fibers induced by lysyl oxidase inhibition in a mouse model of Marfan syndrome. *Am J Pathol*, 2024,194(7):1317–1328.

[36] Zhang Y, Liu XJ, Zhai XR, et al. Knockdown of fibrillin-1 suppresses retina-blood barrier dysfunction by inhibiting vascular endothelial apoptosis under diabetic conditions. *Int J Ophthalmol*, 2024, 17(8):1403–1410.

[37] Zhang Y, Xu MH, He HB, et al. Proteomic analysis of aqueous humor reveals novel regulators of diabetic macular edema. *Exp Eye Res*, 2024,239:109724.

[38] Cehofski LJ, Kojima K, Terao N, et al. Aqueous fibronectin correlates with severity of macular edema and visual acuity in patients with branch retinal vein occlusion: a proteome study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(14):6.

[39] Cehofski LJ, Kojima K, Kusada N, et al. Macular edema in central retinal vein occlusion correlates with aqueous fibrinogen alpha chain. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(2):23.

[40] Hazlewood RJ, Chen QX, Clark FK, et al. Differential effects of angiotensin II type I receptor blockers on reducing intraocular pressure and TGFβ signaling in the mouse retina. *PLoS One*, 2018, 13(8):e0201719.

[41] Huo QY, Zhang RZ, Jia WN, et al. Corneal Biomechanics Are Associated With FBN1 Mutations in Patients With Marfan Syndrome and Ectopia Lentis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025,66(3):23.

[42] O'Brien M, Tyche L. Corneal characteristics in children with Marfan syndrome with or without ectopia lentis. *Pediatr Investig*, 2025, 9(2):160–166.