

先天性晶状体异位基础与临床研究进展

刘晓敏, 周 健

引用: 刘晓敏, 周健. 先天性晶状体异位基础与临床研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(7): 1174-1179.

基金项目: 陕西省重点项目关键核心技术攻关 (No. 2024SF2-GJHX-39); 空军军医大学临床研究项目 (No. 2024LC2414)

作者单位: (710032) 中国陕西省西安市, 空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所

作者简介: 刘晓敏, 在读硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 先天性晶状体疾病。

通讯作者: 周健, 博士, 博士研究生导师, 教授, 主任医师, 研究方向: 晶状体疾病的基础与临床研究. zhoujian@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2026-03-06 修回日期: 2026-05-27

摘要

先天性晶状体异位 (CEL) 是儿童与青少年重要致盲相关疾病, 病因高度异质, 既可为马方综合征等结缔组织病的重要眼部表型, 也可呈孤立性发病。研究提示悬韧带微纤维与细胞外基质稳态是核心病理基础, *FBN1*、*ADAMTSL4*、*LTBP2*、*ADAMTS10/17*、*ASPH*、*SUOX* 等基因变异通过影响微纤维装配、锚定和信号调控, 导致晶状体位置异常与眼前节结构重塑。临床上应在排除继发性因素后, 依据表型进行分层诊断。遗传检测可采用“panel 为首、WES/WGS 为补充”的递进策略, 并结合家系随访复评。文章围绕发病基础、遗传谱系与表型关联、诊断流程与检测策略进行综述, 并提出面向临床的分层诊断框架, 以提升早期识别与全身风险管理。

关键词: 先天性晶状体异位; 马方综合征; *FBN1*; *ADAMTSL4*; Ghent-2; 遗传检测; 表型分层

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.7.11

Advances in basic and clinical research on congenital ectopia lentis

Liu Xiaomin, Zhou Jian

Foundation items: Key Research and Development Program of Shaanxi Province (No. 2024SF2-GJHX-39); Air Force Medical University Clinical Research Project (No. 2024LC2414)

Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Eye Institute of PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Zhou Jian. Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Eye Institute of PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. zhoujian@fmmu.edu.cn

Received: 2026-03-06 Accepted: 2026-05-27

Abstract

• Congenital ectopia lentis (CEL) is a significant cause of blindness-related disease in children and adolescents, with a highly heterogeneous etiology. It can manifest either as a prominent ocular phenotype of connective tissue disorders such as Marfan syndrome or as an isolated condition. Emerging evidence indicates that zonular microfibrils and extracellular matrix homeostasis represent the core pathological basis. Variants in genes including *FBN1*, *ADAMTSL4*, *LTBP2*, *ADAMTS10/17*, *ASPH*, and *SUOX* lead to lens malposition and anterior segment remodeling by disrupting microfibril assembly, anchoring, and signaling regulation. Clinically, after excluding secondary causes, a stratified diagnosis based on phenotypic presentation should be pursued. Genetic testing can adopt a stepwise strategy of “panel-first, supplemented by whole-exome/whole-genome sequencing (WES/WGS)”, combined with family-based follow-up and reassessment. This review synthesizes current knowledge on the pathogenic basis, genetic spectrum and genotype-phenotype correlations, diagnostic workflows, and testing strategies, and presents a clinically oriented stratified diagnostic framework aimed at improving early recognition and systemic risk management.

• **KEYWORDS:** congenital ectopia lentis; Marfan syndrome; *FBN1*; *ADAMTSL4*; Ghent-2; genetic testing; phenotype stratification

Citation: Liu XM, Zhou J. Advances in basic and clinical research on congenital ectopia lentis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026, 26(7): 1174-1179.

0 引言

先天性晶状体异位 (congenital ectopia lentis, CEL) 是儿童重要眼前节异常, 可影响屈光发育, 并发弱视和青光眼等。对其临床认识自 20 世纪初至今不断完善^[1]。随着遗传学与分子诊断的推进, CEL 已被证实具有高度遗传异质性, 既可作为马方综合征 (Marfan syndrome, MFS) 等结缔组织病的关键眼部表现, 也可呈孤立性发病, 导致临床分型与诊断路径复杂化。近年来中国人群研究显示, CEL 患者也具有显著的基因-表型异质性, Guo 等^[2]对中国 CEL 队列分析显示, *FBN1* 突变占检出变异的 82.3% (65/79), 不同变异类型与眼部及系统表型严重程度存在相关性, 提示遗传分层可直接影响主动脉监测频率与随访强度。孙龙娇等^[3]系统综述了 *FBN1* 在晶状体异位、青光眼、扁平角膜及视网膜血管性疾病中的作用, 重点阐述了 *FBN1* 基因突变、微纤维结构异常及 TGF- β 信号调控紊乱

等机制。同时,基于基因面板(panel)的二代测序技术(next-generation sequencing, NGS)已显著提升了临床诊断效率,尤其在儿童早期表型尚不典型时具有重要价值^[4]。在综合征型 CEL 中,MFS 仍是最重要的鉴别诊断之一,其诊断标准及心血管并发症风险管理已形成较完善的临床框架^[5]。然而,对 CEL 的早期识别仍面临挑战:遗传背景差异致表型重叠,且部分初诊患者缺乏系统性体征,影响综合征型鉴别。本文整合眼部表型、遗传诊断及房水蛋白组学标志物,突出眼科检查对全身性遗传缔结组织病筛查与风险预警的临床转化价值,构建可操作的临床分层与遗传检测路径,以提高早期诊断及全身风险评估准确性。

1 悬韧带损伤的生物学框架

1.1 悬韧带与微纤维结构基础

CEL 的核心病理基础在于“睫状体-悬韧带-晶状体囊膜”稳定系统受损,其中悬韧带微纤维结构异常是关键环节。悬韧带并非单纯被动牵拉结构,而是由微纤维蛋白、基质连接分子与细胞外信号共同维持的动态力学网络;当其装配、锚定或更新受阻时,晶状体逐渐偏位并出现进行性失稳^[6]。这解释了 CEL 儿童期轻度偏位、随年龄加重的自然病程。

1.2 关键致病通路

分子层面,*FBN1* 编码的 fibrillin-1 (*FBN1*) 是悬韧带微纤维骨架的核心。早期研究提示,*FBN1* EGF 样结构域变异可改变微纤维装配稳定性与组织弹性,削弱悬韧带承载能力^[7]。在中国 CEL 队列中,*FBN1* 为最主要致病基因,不同变异类型对应眼部表型存在差异,提示其致病涉及微纤维网络重构和局部信号失衡^[2,8-9]。

除 *FBN1* 外,*ADAMTSL4*、*LTBP2*、*ADAMTS10/17* 等细胞外基质分子参与悬韧带形成与锚定。*ADAMTSL4* 双等位基因变异可导致以眼部受累为主的孤立性 CEL,常表现为双眼受累、全身表现较少。提示早发、眼轴显著增长者应优先筛查该基因。有研究报道 17 例孤立性 CEL 患者,*ADAMTSL4* 突变占 52.9%,提示临床在早发、眼轴显著增长的患者中应优先筛查 *ADAMTSL4*^[10-14]。动物实验证实,*ADAMTSL4* 缺失小鼠出现悬韧带从晶状体脱离及继发性眼内结构改变,支持“基质锚定失效到晶状体不稳定”的病理路径^[15]。因此,CEL 可理解为“微纤维骨架异常”与“基质锚定障碍”共同驱动。

近年动物模型细化上述机制。*FBN1* 截短斑马鱼模型(*FBN1*^{re12})显示,突变个体可出现晶状体后脱位、前房加深与玻璃体腔改变,并伴随视网膜代偿性重塑^[16]。提示晶状体位置异常不仅源于局部机械力改变,还可能通过眼内生物力学与发育信号耦合,影响全眼球结构平衡。CEL 发病基础应从“单基因致悬韧带断裂”转向“微纤维-基质-信号网络失衡”的动态框架。

此外,罕见综合征及代谢病相关基因支持 CEL 的共同病理逻辑。*ASPH* 相关特拉布综合征(traboulsi syndrome, TS)患者常合并晶状体异位与前节异常,提示发育期基质调控异常可显著降低悬韧带稳定性^[17-18]; *SUOX* 缺陷所致孤立性亚硫酸盐氧化酶缺乏症(isolated sulfite oxidase deficiency, ISOD)虽以神经代谢受累为主,但晶状体异位可作为首表现,说明代谢紊乱同样可通过

影响组织基质稳态参与 CEL 发生^[19-20]。综上,CEL 遗传背景多样,但具有共同终末通路:悬韧带微结构受损、晶状体锚定能力下降及眼前节力学环境重构。

2 遗传学谱系与基因-表型关联

2.1 以 *FBN1* 为核心的致病谱系

FBN1 是 CEL 最核心的致病基因,既见于典型 MFS,也见于以眼部表现为主的非典型患者^[2,21]。不同区域及变异类型对应差异化临床结局,存在明确的基因型-表型梯度^[22]。中国人群报道多种新发 *FBN1* 变异,支持“同基因、多表型”异质性^[21,23]。除编码区突变外,3' UTR 等调控区变异也可能通过内质网应激等机制影响组织表型,提示 *FBN1* 相关疾病的分子基础正在从结构改变扩展到表达调控层面^[24]。*FBN1* 相关 CEL 患者除眼部异常外,需警惕主动脉病变等系统风险,诊断直接影响全身随访强度与干预时机^[2,22]。

2.2 综合征相关扩展基因

当患者存在血管、颅面、骨骼等系统受累时,遗传谱系需从 *FBN1* 单基因扩展至 TGF- β 通路相关基因。*TGFBR1/TGFBR2* 突变可导致洛伊-迪茨综合征(Loeys-dietz syndrome, LDS)及相关主动脉综合征,其临床表现与 MFS 存在重叠,但疾病的自然史与风险分层并不相同^[25-26]。此外,*SMAD3* 突变所致综合征也可表现为主动脉瘤/夹层并伴早发骨关节病,应纳入 CEL 伴系统体征患者的鉴别谱系^[27]。在部分复杂表型中,*FBN1* 与 *TGFBR1* 相关疾病边界可出现交叉,进一步强调了分子诊断在临床再分类中的价值^[28]。

因此,对于晶状体异位合并主动脉或多系统异常的患者,建议采用包含 *FBN1* 与 TGF- β 通路基因的联合检测策略,而非局限于单基因验证,以降低误分型风险^[29-30]。

2.3 非综合征型 CEL 与基质相关基因群

除 *FBN1* 外,非综合征型 CEL 常涉及细胞外基质与悬韧带稳态相关基因(如 *ADAMTSL4*、*LTBP2*、*ADAMTS10*、*ADAMTS17* 等),其共同特点是眼部表型突出而全身受累相对较少^[4,10-14,31]。其中,部分基因同时与威尔-马尔切萨尼综合征(Weill-Marchesani syndrome, WMS)谱系相关,表现为“临床同质、遗传异质”的特征,即相似眼部终末表型可由不同基因缺陷驱动^[31]。这类谱系提示,CEL 的分子分型应在单一疾病命名基础上进行通路、功能模块划分,这种分型在儿童早期体征未完全展现时更具实用价值。

2.4 罕见致病基因与特殊表型线索

少数患者中,CEL 可作为罕见综合征或代谢病的首表现。*ASPH* 纯合或复合杂合变异可致 TS,常伴颅面特征及前节结构异常,是眼-面联合表型的重要遗传线索^[18,32]。*SUOX* 相关 ISOD 则提示代谢病路径:部分病例可先以晶状体异位就诊,随后出现神经系统受累,因此在 CEL 伴发育或神经异常时应及时行代谢评估^[19-20,33]。这类罕见病在疾病谱中虽占比不高,但其临床意义在于:一旦漏诊,后续系统并发症管理可能明显延迟。

2.5 检测技术进展与基因-表型整合趋势

随着高通量测序应用普及,CEL 分子诊断已由单基因检测进入 panel/外显子组整合时代。针对 MFS 及相关疾病的并行测序研究显示,二代测序可显著提高检出效率,并改善重叠综合征的分子分层准确性^[29-30]。在家系性或散发性晶状体异位中,靶向 NGS 亦可快速识别 *FBN1* 等关键变异并支持家系

共分离分析^[23]。总体而言,CEL遗传学谱系呈现“*FBN1*主导、通路扩展、罕见病补充”的三层结构;其基因-表型关系则体现为同基因异表型、同表型异基因的双向异质性^[2,4,21,31]。这也是后续建立分层诊疗路径、优化随访策略的核心依据。

3 从首诊到分子确诊的临床诊断策略

CEL诊断应首先排除外伤、手术、炎症、肿瘤及高度近视等继发性悬韧带损伤因素,然后结合发病年龄、晶状体脱位方向、屈光状态、前房深度、眼轴长度、眼压及全身表现进行分层评估。CEL可为孤立眼病,也可作为MFS、LDS、WMS、TS或代谢性疾病的首发表型,单纯依赖眼科表现易低估全身风险,故应采用“临床标准+影像指标+遗传证据”横向互证模式。

从临床标准看,*FBN1*相关疾病仍是CEL最重要的病因谱系。疑似MFS或相关结缔组织病者,应先排除LDS、埃勒斯-当洛斯综合征(Ehlers-Danlos syndrome, EDS)等,再按Ghent-2标准评估晶状体异位、主动脉根部Z值、系统评分及家族史(图1,表1)^[34]。*FBN1*阳性并不等同于典型的MFS,部分患者可表现为*FBN1*相关晶状体异位综合征或不完全MFS表型^[2,4]。即使初诊未达MFS标准,也应长期随访眼科、心血管及家系。*FBN1*变异类型与临床结局存在一定相关性,但基因型-表型关系仍具异质性^[21-22]。

影像学评估应同时覆盖眼部和心血管系统。眼科采用裂隙灯、UBM、前节OCT及眼部生物测量评估晶状体移位程度、悬韧带残存情况、前房角结构、眼轴长变化及继发青光眼风险。眼轴长度与总角膜屈光力比值作为鉴别MFS的新指标,在训练和验证队列中曲线下面积(area under the curve, AUC)分别达0.816和0.818,而传统高度近视标准AUC仅为0.567^[34]。心血管方面,疑似*FBN1*或TGF- β 通路相关患者应常规行超声心动图,测量主动脉根部内径并计算Z值;如存在主动脉扩张、家族性夹层史,或*TGFBR1*、*TGFBR2*、*SMAD3*阳性,应进一步行计算机断层扫描血管成像(computed tomography angiography, CTA)或磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)

评估主动脉全程及分支血管。2022年美国心脏病学会/美国心脏协会(American College of Cardiology / American Heart Association, ACC/AHA)主动脉疾病指南强调,疑似遗传性胸主动脉疾病需结合基因型、主动脉直径、增长速度、家族史和综合征特征进行风险分层及随访管理^[35]。

分子确诊层面,建议首选靶向panel检测,覆盖*FBN1*、*TGFBR1/2*、*SMAD3*、*ADAMTSLA*、*LTBP2*、*ASPH*、*SUOX*等基因;Panel阴性但临床高度怀疑者升级至全外显子测序(whole exome sequencing, WES)。该策略在MFS/LDS及相关疾病中的有效性已被证实^[23,30],与国内的“panel+临床表型”的实践一致^[4]。不同基因阳性结果应结合典型表型解释:*FBN1*阳性重点评估MFS及相关纤维蛋白病;*TGFBR1/2*、*SMAD3*阳性更支持LDS或TGF- β 通路相关遗传性主动脉病,即使眼部表现不典型,也应归入高危血管随访路径^[27,29,35]。*ADAMTSLA*和*LTBP2*阳性多提示常染色体隐性眼部表型,可表现为早发、双眼受累、晶状体明显移位、微球形晶状体或继发青光眼,系统性主动脉风险通常低于*FBN1*/TGF- β 通路相关疾病,但仍建议完成基础心血管筛查^[11,36-37]。最新队列研究进一步提示,非*FBN1*基因相关CEL往往发病更早、眼部表型更重,基因分型对预后评估具有价值^[38]。*ASPH*阳性时应结合颅面异常、角膜或前房角异常考虑TS;*SUOX*阳性则需警惕ISOD,尤其在合并发育迟缓、癫痫或其他神经代谢异常时应同步代谢筛查^[17,20]。近期房水蛋白组学研究显示,利用LC-MS/MS联合DIA-FAIMS可在MFS儿童房水中鉴定2300余种蛋白,筛选出GALE、MYOC、AMBP、DPT组成的候选标志物组合,经PRM验证,提示房水蛋白谱有助于MFS早期诊断及眼-全身病变关联评估^[39]。

对于遗传检测阴性者,不能简单排除遗传性CEL。若存在典型晶状体异位、系统评分较高、主动脉Z值异常、阳性家族史或早发重症表型,应进一步完善拷贝数变异(copy number variation, CNV)分析、WES/WGS和家系共分离分析,并动态复评眼部及全身表型。最终诊断必须由“临床标准+影像指标+遗传证据”三方互证,形成可用于随访管理和遗传咨询的闭环结论。

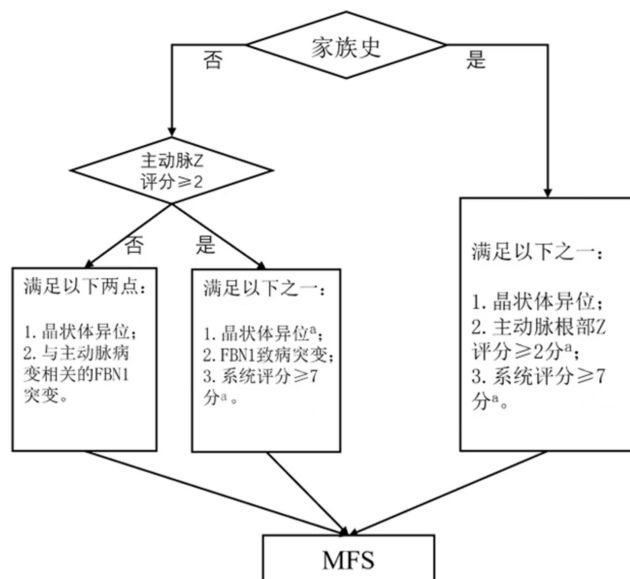


图1 用Ghent-2标准诊断MFS的流程图 a:排除洛伊-迪茨综合征、埃勒斯-当洛斯综合征等类似疾病。

4 动物模型与转化研究

动物模型在 CEL 研究中的作用,已从“证明基因致病”扩展到“解析发病时序、识别可干预环节、验证治疗策

略”。现有证据总体支持:悬韧带病变并非悬韧带单一机械断裂,而是涉及微纤维装配、锚定失效及眼球生物力学重塑的连续过程^[15-16]。关键模型与研究结论汇总表 2。

表 1 Ghent-2 标准评分细则

特征	分值	备注
腕征和指征阳性	3	腕征:环绕对侧手腕时,拇指可覆盖小指指甲
腕征或指征阳性	1	指征:拇指被其它四指握住,最大程度延伸时可从手掌尺侧露出
鸡胸	2	肋骨发育过快,将胸骨推向前方。常伴有相邻肋软骨和肋骨凹陷
漏斗胸或胸廓不对称	1	胸廓畸形、胸骨凹陷,胸廓弹性、顺应性下降
后足畸形	2	前后方向检视足跟,发现外翻
扁平足	1	站立时,脚印空白处宽度与最窄处宽度之比小于 2
气胸	2	自发性气胸
硬脊膜扩张	2	腰骶部硬膜扩张
髌白前凸	2	行骨盆前后位 X 线检查,髌白内侧突出超过髌坐骨线 3 mm
上/下半身比值低且臂长/身高比值高	1	上下半身比值(以耻骨联合上缘分界):白人<0.85,黑人<0.78;臂展身高比:>1.05
脊柱侧弯或后凸	1	侧弯:X 线检查观察到至少 20° 的 Cobb 角;后凸:腰段脊柱后凸
肘部扩展性降低	1	完全伸展时上臂和下臂之间的角度小于 170°
3-5 种面部特征	1	共 5 项:小头畸形、睑裂倾斜向下、眼球内陷、下颌后缩和颧骨发育不全
皮纹	1	生长纹;生长过快,皮肤弹力纤维断裂出现的条纹,若与怀孕或体重增加无关,或出现于中背部、腰部、上臂、腋窝或大腿等非常见部位
近视	1	>3 D
二尖瓣脱垂	1	超声心动图示:收缩期一个或两个二尖瓣小叶突出于二尖瓣环平面

表 2 CEL 相关动物模型

基因	代表模型	构建方式	主要眼部表型	机制与转化意义
<i>FBN1</i>	mgΔ/mgR 小鼠	外显子删除或 Neo 插入,导致 <i>FBN1</i> 下调	杂合子可见悬韧带变薄、部分晶状体脱位	支持 <i>FBN1</i> 单倍剂量不足即可触发眼部失稳;是 MFS 眼表型基础模型 ^[40]
	C1039G 小鼠	模拟 cbEGF 半胱氨酸替换	以系统表型为主,眼部证据相对少	证明结构域特异突变可显著增强组织损伤,支持基因型-表型分层 ^[41]
	无色素睫状上皮 <i>FBN1</i> 特异性敲除小鼠	无色素睫状上皮条件敲除	悬韧带纤维密度下降、微纤维束减少;后期早发白内障、眼轴延长	直接证明悬韧带 <i>FBN1</i> 主要来源于无色素睫状上皮,并提示局部损伤可致眼球代偿重构 ^[42]
	mgΔlpn 小鼠	外显子 19-24 框内缺失	晶状体异位、眼轴增长、角膜变薄/曲率降低	适用于研究 MFS 相关屈光发育异常与显性负效应机制 ^[43]
	外显子 10-12 框内缺失小鼠	WMS 相关片段缺失	无明显眼部改变	提示 <i>FBN1</i> 异常存在组织特异阈值,并非所有变异均导致 CEL ^[44]
	<i>FBN1</i> re12 斑马鱼	截短突变品系	晶状体后脱位、前房加深、玻璃体腔缩小;视网膜代偿性增厚	适合高通量功能验证和药物初筛,是转化研究的重要入口模型 ^[16]
<i>ADAMTSL4</i>	敲除小鼠	基因缺失	悬韧带排列紊乱、晶状体偏位,悬韧带自囊膜脱离;可伴 RPE 改变	证实其在“微纤维锚定复合体”中的关键作用,且影响不局限于赤道区 ^[15]
<i>LTBP2</i>	功能缺失动物/细胞模型	缺失/功能抑制	悬韧带松弛断裂、微球形晶状体相关改变	支持 <i>LTBP2</i> 为 <i>FBN1</i> 微纤维桥接蛋白,解释 MSP/青光眼相关表型 ^[37]
<i>ASPH</i>	全身敲除小鼠(及胚胎表达研究)	基因敲除+原位杂交	目前以颅面发育异常证据更明确;胚胎晶状体高表达	提示蛋白羟基化缺陷可影响 <i>FBN1/LTBP2</i> 成熟,连接 TS“眼-面联合表型”机制 ^[45-46]

注:当前模型形成互补格局;小鼠解析机制、致病模式与长期重构,斑马鱼高通量筛选变异及干预可行性。下一步转化重点为分层干预(单倍剂量不足/显性负效应)、组织靶向递送及可量化结局指标^[15-16,42-43]。

5 小结与展望

CEL呈现“同表型异基因、同基因异表型”的高度异质性。已建立以 *FBN1* 为核心、向 *ADAMTSL4*、*LTBP2*、*ASPH*、*SUOX* 等扩展的遗传框架,推动诊断从经验转向“表型分层+分子确证”^[2,4,13,20,23]。临床结合晶状体异位方向、全身体征及 Ghent-2 分步评估,并借助 panel/NGS 提高 MFS 及相关综合征的早诊率与分型准确性^[29-30,34]。动物研究揭示悬韧带病变涉及微纤维装配失衡、锚定异常及生物力学重构,*FBN1*^{re12} 等模型为药物筛选提供平台^[16]。目前存在的争议包括 *FBN1* 不同变异致单纯 CEL 或 MFS 的分子阈值不明,*ADAMTSL4* 等基因的表型外显率及修饰因素有待验证;动物模型与人类病程、手术时机及靶向治疗效果的对应关系缺乏长期证据支持。

未来研究重点是构建多中心长期随访队列,完善中国人人群基因-表型数据库;整合基因组、转录组与代谢组信息,识别量化指标与早期生物标志物;发展分层治疗策略,探索组织靶向干预与基因治疗的临床可行性。通过“标准化诊断-动态风险评估-精准干预”的闭环管理模式,有望改善 CEL 患者视觉与全身预后。

利益冲突声明: 本文作者不存在利益冲突。

作者贡献声明: 刘晓敏论文选题,文献检索与修改,初稿撰写;周健选题指导,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] Nelson LB, Maumenee IH. Ectopia lentis. *Surv Ophthalmol*, 1982, 27(3):143-60.

[2] Guo DW, Jin GM, Zhou YJ, et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Chinese congenital ectopia lentis patients. *Exp Eye Res*, 2021, 207:108570.

[3] 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.

[4] Chen TH, Chen ZX, Zhang M, et al. Combination of panel-based next-generation sequencing and clinical findings in congenital ectopia lentis diagnosed in Chinese patients. *Am J Ophthalmol*, 2022, 237:278-289.

[5] Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, et al. Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1):64.

[6] Chandra A, Charteris D. Molecular pathogenesis and management strategies of ectopia lentis. *Eye (Lond)*, 2014, 28(2):162-168.

[7] Hayward C, Rae AL, Porteous ME, et al. Two novel mutations and a neutral polymorphism in EGF-like domains of the fibrillin gene (*FBN1*): SSCP screening of exons 15-21 in Marfan syndrome patients. *Hum Mol Genet*, 1994, 3(2):373-375.

[8] 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.

[9] Chen ZX, Jia WN, Jiang YX. Genotype-phenotype correlations of Marfan syndrome and related fibrillinopathies: Phenomenon and molecular relevance. *Front Genet*, 2022, 13:943083.

[10] Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al. *GeneReviews*. University of Washington, 2012.

[11] Chandra A, D' Cruz L, Aragon-Martin JA, et al. Focus on molecules: *ADAMTSL4*. *Exp Eye Res*, 2012, 104:95-96.

[12] Chandra A, Aragon-Martin JA, Hughes K, et al. A genotype-phenotype comparison of *ADAMTSL4* and *FBN1* in isolated ectopia lentis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(8):4889-4896.

[13] Chen ZX, Jia WN, Sun Y, et al. Biallelic *ADAMTSL4* variants in a Chinese cohort of congenital ectopia lentis: Implications for genotype-phenotype relationships. *Hum Mutat*, 2022, 43(12):2141-2152.

[14] Wei HG, Meng XY, Qin HL, et al. A novel *ADAMTSL4* compound heterozygous mutation in isolated ectopia lentis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*, 2023, 17(1):532.

[15] Collin GB, Hubmacher D, Charette JR, et al. Disruption of murine *Adamts4* results in zonular fiber detachment from the lens and in retinal pigment epithelium dedifferentiation. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(24):6958-6974.

[16] 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.

[17] Lei C, Guo T, Ding SZ, et al. Whole-exome sequencing identified a novel homozygous *ASPH* frameshift variant causing Traboulsi syndrome in a Chinese family. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9(1):e1553.

[18] 王丹虹, 陈秀灵, 朱建萍, 等. *ASPH* 基因新发纯合突变致 Traboulsi 综合征 1 例. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(7):549-551.

[19] 魏家凯, 赵玉娟, 赵建刚, 等. 新生儿孤立性亚硫酸盐氧化酶缺乏症一例并文献复习. *中华新生儿科杂志*, 2022, 37(1):49-54.

[20] Li JT, Chen ZX, Chen XJ, et al. Mutation analysis of *SUOX* in isolated sulfite oxidase deficiency with ectopia lentis as the presenting feature: insights into genotype-phenotype correlation. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1):392.

[21] Gao LG, Tian T, Zhou XL, et al. Detection of ten novel *FBN1* mutations in Chinese patients with typical or incomplete Marfan syndrome and an overview of the genotype-phenotype correlations. *Int J Cardiol*, 2019, 293:186-191.

[22] Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1, 013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and *FBN1* mutations: an international study. *Am J Hum Genet*, 2007, 81(3):454-466.

[23] Cao DM, Xu ZQ, Gu SY, et al. Identification of a novel mutation in *FBN1* in a Chinese family with inherited ectopia lentis by targeted NGS. *Gene*, 2019, 689:51-55.

[24] Siegert AM, García Díaz-Barriga G, Esteve-Codina A, et al. A *FBN1* 3'UTR mutation variant is associated with endoplasmic reticulum stress in aortic aneurysm in Marfan syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(1):107-114.

[25] Loeys BL, Chen JJ, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in *TGFBR1* or *TGFBR2*. *Nat Genet*, 2005, 37(3):275-281.

[26] Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor. *N Engl J Med*, 2006, 355(8):788-798.

[27] van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, et al. Mutations in *SMAD3* cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet*, 2011, 43(2):121-126.

[28] Adès LC, Sullivan K, Biggin A, et al. *FBN1*, *TGFBR1*, and the Marfan-craniosynostosis/mental retardation disorders revisited. *Am J Med Genet Pt A*, 2006, 140A(10):1047-1058.

[29] Baetens M, van Laer L, De Leeneer K, et al. Applying massive parallel sequencing to molecular diagnosis of Marfan and Loeys-Dietz syndromes. *Hum Mutat*, 2011, 32(9):1053-1062.

[30] Li JC, Lu CX, Wu W, et al. Application of next-generation

sequencing to screen for pathogenic mutations in 123 unrelated Chinese patients with Marfan syndrome or a related disease. *Sci China Life Sci*, 2019,62(12):1630–1637.

[31] Faivre L, Dollfus H, Lyonnet S, et al. Clinical homogeneity and genetic heterogeneity in Weill–Marchesani syndrome. *Am J Med Genet Pt A*, 2003,123A(2):204–207.

[32] Mudd SH, Irreverre F, Laster L. Sulfite oxidase deficiency in man: demonstration of the enzymatic defect. *Science*, 1967, 156 (3782): 1599–1602.

[33] Chen TH, Chen JH, Jin GM, et al. Clinical ocular diagnostic model of Marfan syndrome in patients with congenital ectopia lentis by pentacam AXL system. *Transl Vis Sci Technol*, 2021,10(7):3.

[34] Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J III, et al. 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American heart association/American college of cardiology joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*, 2022, 146(24):e334–e482.

[35] Scanga HL, Nischal KK. ADAMTSL4-related ectopia lentis: a case of pseudodominance with an asymptomatic parent. *Am J Med Genet Pt A*, 2022,188(6):1853–1857.

[36] Désir J, Sznajder Y, Depasse F, et al. LTBP2 null mutations in an autosomal recessive ocular syndrome with megalocornea, spherophakia, and secondary glaucoma. *Eur J Hum Genet*, 2010,18(7):761–767.

[37] Guo DW, Li SQ, Xiao XS, 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.

[38] Shi YM, Chen JH, Cai L, et al. Uncovering the hidden world of aqueous humor proteins for discovery of biomarkers for Marfan syndrome.

Adv Sci (Weinh), 2024,11(6):e2303161.

[39] Pereira L, Andrikopoulos K, Tian J, et al. Targetting of the gene encoding fibrillin-1 recapitulates the vascular aspect of Marfan syndrome. *Nat Genet*, 1997,17(2):218–222.

[40] Judge DP, Biery NJ, Keene DR, et al. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest*, 2004,114(2):172–181.

[41] 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.

[42] 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.

[43] Sengle G, Tsutsui K, Keene DR, et al. Microenvironmental regulation by fibrillin-1. *PLoS Genet*, 2012,8(1):e1002425.

[44] Patel N, Khan AO, Mansour A, et al. Mutations in ASPH cause facial dysmorphism, lens dislocation, anterior-segment abnormalities, and spontaneous filtering blebs, or Traboulsi syndrome. *Am J Hum Genet*, 2014,94(5):755–759.

[45] Dinchuk JE, Focht RJ, Kelley JA, et al. Absence of post-translational aspartyl beta-hydroxylation of epidermal growth factor domains in mice leads to developmental defects and an increased incidence of intestinal neoplasia. *J Biol Chem*, 2002, 277 (15): 12970–12977.

[46] Siggs OM, Souzeau E, Craig JE. Loss of ciliary zonule protein hydroxylation and lens stability as a predicted consequence of biallelic ASPH variation. *Ophthalmic Genet*, 2019,40(1):12–16.