



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.002

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.002>

· 综述与讲座 ·

# FBN1 基因与马凡综合征及其相关表型关系研究进展

康小翠 徐映 林琰琪 冯笑抄 韩翔

**【摘要】** FBN1 基因位于人类第 15 号常染色体, 含有 65 个外显子, 其编码的蛋白 fibrillin-1 是血管内外弹力膜的重要组成成分之一。马凡综合征 (MFS) 是由 FBN1 基因突变导致 fibrillin-1 异常的常染色体显性遗传病, 典型症状可累及骨骼、心血管、眼、皮肤等系统。尽管 FBN1 基因突变与 MFS 及其相关表型的联系已有部分报道, 但 FBN1 基因突变类型多样, 致病机制复杂, 捋清其动态发展过程对未临床诊疗工作及发病机制的深入探索仍具有一定指导作用。鉴于此, 本文对 FBN1 与 MFS 及其相关表型之间相关性进行综述。

**【关键词】** FBN1 基因; fibrillin-1; 基因突变; 马凡综合征; 不完全性马凡综合征; 动脉夹层; 临床表现

**【中图分类号】** R741**【文献标识码】** A

FBN1 基因突变可导致其编码的蛋白 fibrillin-1 异常, 引起一系列 I 型纤维蛋白病, 包括马凡综合征 (MFS)、显性 Weill-Marchesani 综合征、Geleophysic 异型增生、硬皮病、晶状体异位等, 其中以 MFS 最为常见。MFS 是一种可累及多器官、多系统的常染色体显性遗传病。临床中, 典型的 MFS 主要累及骨骼、心血管、眼、皮肤、肺等。FBN1 基因突变类型多样, 致病机制仍需深入挖掘, MFS 及相关临床表型错综复杂, 因此, 本文对三者的相关性进行综述, 旨在为将来深入研究奠定基础。

## 一、FBN1 基因、fibrillin-1 结构及生物学意义

### 1. FBN1 基因及 fibrillin-1 结构及作用

FBN1 基因位于人类第 15 号常染色体, 含有 65 个外显子 (exons), 1991 年 Sakai 最先从人胎盘 cDNA 克隆出 FBN1 基因<sup>[1]</sup>。FBN1 基因编码的 fibrillin-1 由 Köhler 和 Milstein 于 1975 年首次提出并命名。fibrillin-1 是长度为 350 kD 的大分子肽链, 结构包括 1 个脯氨酸富集结构域、2 个杂合结构域、47 个表皮生长因子样 (EGF) 结构域<sup>[2]</sup>、7 个转化生长因子  $\beta$  结合蛋白样结

构域 (TB) 以及首尾的 N 端和 C 端。EGF 结构域中具有特征性保守半胱氨酸残基, 两两形成二硫键; 43 个 EGF 结构域为钙结合序列 (cb-EGF), 能与  $\text{Ca}^{2+}$  特异性结合, 这些结构有利于 fibrillin-1 肽链维持结构稳定及发挥功能。人类 fibrillin-1 肽链第 4 个 TB (TB4) 中含有唯一甘氨酸-精氨酸-天冬氨酸位点 (RGD), 该位点可通过与整合素结合上调基质金属蛋白酶 (MMP) 表达<sup>[3]</sup>。Fibrillin-1 作为细胞外基质 (ECM) 的组成成分之一, 经过自身折叠后参与微纤维和弹性纤维的形成。弹性纤维与胶原纤维共同构成结缔组织支架, 广泛分布于各器官及系统中<sup>[4]</sup>。Fibrillin-1 和弹性纤维具有独一无二的两种功能: (1) 结构上赋予组织拉伸的强度和弹性; (2) 与机械感受器、整合素和多配体聚糖受体相互作用, 调节局部转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 信号的生物利用度以调节细胞活性<sup>[5]</sup>。

### 2. fibrillin-1 与整合素介导的信号转导通路

内皮细胞整合素和细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平在胚胎发育和血管生成过程中具有重要意义<sup>[6]</sup>, fibrillin-1 与内皮细胞结合在动脉形态发生和生理过程中起重要作用<sup>[7]</sup>, 二者相互作用可能导致 MFS 血管功能障碍和血管重塑的发生。含有 RGD 的 fibrillin-1 片段可通过与整合素结合调节细胞粘附和扩散<sup>[8]</sup>。其中, 涉及的整合素分别为成纤维细胞中的  $\alpha_v\beta_3$  和  $\alpha_5\beta_1$ 、平滑肌细胞中的  $\beta_1$ <sup>[9-10]</sup> 和内皮细胞中的  $\alpha_v$ 、 $\alpha_5$  及  $\beta_1$ <sup>[11]</sup>。进一步支持该假说的证据包括: (1) 突变为其他微纤维成

基金项目: 上海申康医院发展中心临床“五新”创新研发项目 (SHDC2020CR3067B); 上海市闵行区大学科建设项目 (2020MWDXXK01)

作者单位: 200240 上海, 复旦大学附属上海市第五人民医院神经内科 (康小翠、徐映、冯笑抄); 复旦大学附属华山医院神经内科 (林琰琪、韩翔)

通讯作者: 韩翔, E-mail: hansletter@fudan.edu.cn

分(如 fibulin-5 或 emilin-1)的小鼠出现严重的血管发育和结构异常<sup>[12-13]</sup>; (2)弹性纤维的另一个主要成分弹性蛋白相关的基因突变会导致 Weill-Marchesani 综合征,弹性蛋白片段和 fibrillin-1 已被证明会影响血管及其他类型细胞中  $\text{Ca}^{2+}$  信号转导、增殖等功能<sup>[14]</sup>; (3)主动脉微纤维以及含有 RGD 片段的 fibrillin-1 可诱导内皮细胞胞浆和细胞核内游离  $\text{Ca}^{2+}$  水平显著升高,且呈剂量依赖性<sup>[5]</sup>。众所周知,细胞核的  $\text{Ca}^{2+}$  水平升高可以调节转录因子的活性,刺激基因表达和细胞增殖,由此可推断 fibrillin-1 或可促进细胞增殖。

### 3. fibrillin-1 与 TGF- $\beta$ 信号转导通路

fibrillin-1 可通过调节 TGF- $\beta$  的生物利用度和局部活性参与 TGF- $\beta$  信号转导通路。TGF- $\beta$  家族由潜伏相关肽(LAP)和成熟的 TGF- $\beta$  组成,形成小的潜伏复合物(SLC),再与潜在的 TGF- $\beta$  结合蛋白(LTBP)结合后,组成巨大的潜在复合物(LLC)并通过 LTBP 的 C-端结构域与 ECM 结合。通常情况下,TGF- $\beta$  细胞因子以非活性形式分泌,LLC 锚定在 fibrillin-1 的细胞外基质上<sup>[15]</sup>。弹性蛋白酶和(或)某些生理刺激能导致 fibrillin-1 降解,释放活性 TGF- $\beta$  并作为病理生理反应的中枢调节器,上调 TGF- $\beta$ 、结缔组织生长因子(CTGF)和 ECM 的表达。MFS 中 FBN1 基因突变后导致 fibrillin-1 异常断裂,TGF- $\beta$  隔离失败,释放出更多的 TGF- $\beta$ 。过量的 TGF- $\beta$  后续可通过经典的 Smad 信号转导通路或非经典的 ERK1/2(细胞外调节蛋白激酶 1/2)通路将细胞外信号传递至细胞核内,并形成正反馈,导致信号通路级联扩大。TGF- $\beta$  信号转导通路的过度活跃是 MFS 发病的核心机制<sup>[16]</sup>。

### 4. FBN1 突变类型

目前已有 2 700 多种 FBN1 基因突变和 1 096 种相应的 fibrillin-1 蛋白变体被报道<sup>[17]</sup>。FBN1 基因突变可大致分为以下几类:(1)错义突变(55%):最为常见,若影响 cb-EGF 结构域中高度保守的半胱氨酸,导致 fibrillin-1 蛋白水解酶降解增加<sup>[18]</sup>; (2)移码突变或无义突变(25%):可能过早产生终止密码子,导致 fibrillin-1 截短变异,截短的转录产物通常被非编码 mRNA 衰变机制降解,导致 fibrillin-1 表达减少或不表达<sup>[19]</sup>; (3)剪切位点突变(11%):导致框内外显子跳跃,fibrillin-1 肽链缺乏完整 cb-EGF 结构域<sup>[20]</sup>; (4)单个或多个外显子片段基因组缺失,以及较罕见的整个 FBN1 基因组缺失<sup>[21]</sup>。值得注意的是,fibrillin-1 整条肽链均可发生突变,但致病性突变大多累及保守的半胱氨酸。

## 二、FBN1 动物模型和人类诱导多能干细胞模型

早在 1993 年,Aoyama 等<sup>[22]</sup>即已认为在 MFS 中

FBN1 基因突变以显性-负效应方式影响 fibrillin-1 及微纤维组装。Eldadah 等<sup>[23]</sup>的体外试验结果支持该假说:利用来自严重 MFS 患者突变的 FBN1 基因通过稳定转染在正常人和鼠成纤维细胞中表达,对细胞系行免疫组化染色发现 fibrillin-1 的沉积显著减少,细胞微纤维结构紊乱。该实验结果说明 FBN1 等位基因的表达足以破坏正常的微纤维组装并重现 MFS 细胞表型。Pereira 等<sup>[24]</sup>在 1997 年制作出了 FBN1 exons 19~24 缺失的小鼠模型(称之为 mg $\Delta$  小鼠),杂合子小鼠 FBN1 基因转录水平较正常小鼠低 90%,纯合子小鼠则于婴儿期就死于主动脉夹层。Cikach 等<sup>[25]</sup>制造出 mgR 小鼠模型,纯合小鼠的 fibrillin-1 表达量约为 20%,可迅速进展为升主动脉瘤,且骨骼和肺表现出不完全性 MFS 特征,病理研究发现了巨噬细胞浸润、内膜增生、弹性纤维断裂、介质钙化和蛋白多糖积聚等病理改变;杂合小鼠(mgR/+ )可正常存活及繁殖,且与野生型在形态上难以区分。有研究认为,FBN1 基因突变后 fibrillin-1 水平一旦低于某个临界阈值,主动脉瘤和夹层就会发生<sup>[26]</sup>。

除显性-负效应外,FBN1 基因突变亦可通过单倍体不足方式导致 MFS。酵母人工染色体转基因技术在正常小鼠中过表达人类致病性 FBN1 基因突变(C1663R)后,小鼠并未出现任何异常。同源重组技术产生具有错义突变(C1039G)杂合子小鼠,结果则显示微纤维沉积受损,骨骼畸形,主动脉壁结构进行性恶化,靶向再现了 MFS 表型。Jude 等<sup>[27]</sup>认为野生型 fibrillin-1 单倍体不足是微纤维组装失败的主要决定因素。

2006 年 Takahashi 等<sup>[28]</sup>成功诱导生成人类多能干细胞(iPSC)后,为相关遗传性疾病研究开辟了新道路。患者来源衍生的 iPSC 具有与患者相同的突变,对特定基因表达起决定性作用,是体外验证基因突变功能导致功能改变的绝佳方式。2012 年,Quarto 等<sup>[29]</sup>将患者皮肤成纤维细胞通过 Yamanaka 因子重新编程为 iPSC 并诱导分化为骨骼肌细胞,模拟了 MFS 患者骨骼肌方面表型,证实 FBN1 基因突变后抑制骨骼肌成骨分化,促进软骨发育。同年,Quarto 等<sup>[30]</sup>证明骨形态发生蛋白-2(BMP-2)信号外源性激活后能够逆转 MFS 胚胎干细胞和 MFS 患者特异性诱导的多能干细胞中 TGF- $\beta$  介导的成骨抑制作用。Granata 等<sup>[31]</sup>将患者来源 iPSC 诱导分化为血管平滑肌细胞,利用该体外模型及 Crispre-Cas9 基因编辑技术,提出了 MFS 治疗的新靶点 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和转录因子 Krüppel 样因子(KLF4),对于未来新药研发具有重大指导意义。随着人诱导的具有特定 FBN1 突变的多能干细胞系日益增加<sup>[32-33]</sup>,利用这些细胞系或可加速

对 FBN1 突变后致病性的研究进程。

### 三、MFS 及其相关综合征表型与基因型

#### 1. MFS 及其相关综合征临床表现

MFS 是一种相对普遍的常染色体显性结缔组织病,发病率约为 1/5 000<sup>[34]</sup>。典型的 MFS 临床上主要累及以下几个系统:(1)心血管系统:胸主动脉瘤(TAA)、动脉夹层、二尖瓣脱垂以及心功能不全;(2)骨骼:不规则线性骨生长、四肢纤长、严重肢体、前胸壁、脊柱畸形;(3)眼睛:晶状体异位、高度近视;(4)其他:声调下降、自发性气胸、复发性疝等<sup>[2]</sup>。

#### 2. FBN1 与 MFS 基因型和表型关系

由于 FBN1 基因突变及 MFS 临床症状的复杂性,诸多学者进行了基因型-表型相关性研究。2007 年,一项纳入 1 013 例 MFS 患者的大型国际研究初步揭示了 FBN1 基因突变位点及突变类型与 MFS 表型的内在联系。exons 60~62 之间框内缺失导致临床表现较轻的不完全性 MFS,exons 24~53、32~38 之间框内缺失往往导致严重的新生儿 MFS,exons 44~46 之间的缺失导致更为严重的表型,在婴儿期出现典型 MFS 症状并迅速进展<sup>[21]</sup>。Palz 等<sup>[35]</sup>报道,3'末端基因突变常导致较轻型表型。Comeglio 等<sup>[36]</sup>对 508 例患者进行 FBN1 突变筛选,发现 MFS 组患者的 FBN1 突变(90/110)全部位于 exons 24~32;不完全性 MFS 组患者的 FBN1 突变(84/315)频率较 MFS 低且多位于 FBN1 的 3'端(exons 59~65);晶状体异位组突变多位于 exons 1~15。Gao 等<sup>[37]</sup>通过文献检索亦发现导致心血管事件的突变多位于 exons 43~65 及 exons 24~32,且患者症状较重,与前期报道结果相符。近期 Siegert 等<sup>[38]</sup>提出除编码区突变可导致疾病发生,如 3'端非编码区(3' UTR)突变可导致 MFS 主动脉瘤的形成。由此可见,FBN1 突变位置与疾病严重程度具有很大相关性:外显子中段突变较两端突变表型严重,非编码区主要与动脉瘤相关。

### 四、小结

FBN1 基因编码的 fibrillin-1 在维持组织结构的完整性及发挥指导作用方面具有重要意义。FBN1 基因突变种类极其多样,其突变位置及类型与 MFS 表型密切相关。目前针对 FBN1 基因型-MFS 表型的相关性研究已取得阶段性进展,基因检测对于患者临床症状及预后的预测具有一定准确性。虽然目前尚无针对基因型的精准治疗方案,但是针对 MFS 的遗传学及病理学机制的深入研究将极大提高临床诊断的准确性,并为 MFS 治疗手段的研发指明方向。

### 参 考 文 献

- [1] Maslen CL, Corson GM, Maddox BK, et al. Partial sequence of a candidate gene for the Marfan syndrome[J]. *Nature*, 1991, 352(6333):334-337.
- [2] Takeda N, Yagi H, Hara H, et al. Pathophysiology and Management of Cardiovascular Manifestations in Marfan and Loeys-Dietz Syndromes[J]. *Int Heart J*, 2016, 57(3):271-277.
- [3] Booms P, Pregla R, Ney A, et al. RGD-containing fibrillin-1 fragments upregulate matrix metalloproteinase expression in cell culture: a potential factor in the pathogenesis of the Marfan syndrome[J]. *Hum Genet*, 2005, 116(1-2):51-61.
- [4] Srivastava M, Begovic E, Chapman J, et al. The Trichoplax genome and the nature of placozoans[J]. *Nature*, 2008, 454(7207):955-960.
- [5] Mariko B, Ghandour Z, Raveaud S, et al. Microfibrils and fibrillin-1 induce integrin-mediated signaling, proliferation and migration in human endothelial cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 299(5):C977-C987.
- [6] Munaron L. Intracellular calcium, endothelial cells and angiogenesis[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2006, 1(1):105-119.
- [7] Carta L, Pereira L, Arteaga-Solis E, et al. Fibrillins 1 and 2 perform partially overlapping functions during aortic development[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(12):8016-8023.
- [8] Lee SS, Knott V, Jovanović J, et al. Structure of the integrin binding fragment from fibrillin-1 gives new insights into microfibril organization[J]. *Structure*, 2004, 12(4):717-729.
- [9] Bax DV, Bernard SE, Lomas A, et al. Cell adhesion to fibrillin-1 molecules and microfibrils is mediated by alpha 5 beta 1 and alpha v beta 3 integrins[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(36):34605-34616.
- [10] Bax DV, Mahalingam Y, Cain S, et al. Cell adhesion to fibrillin-1: identification of an Arg-Gly-Asp-dependent synergy region and a heparin-binding site that regulates focal adhesion formation[J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 8):1383-1392.
- [11] Williamson MR, Shuttleworth A, Canfield AE, et al. The role of endothelial cell attachment to elastic fibre molecules in the enhancement of monolayer formation and retention, and the inhibition of smooth muscle cell recruitment[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(35):5307-5318.
- [12] Nakamura T, Lozano PR, Ikeda Y, et al. Fibulin-5/DANCE is essential for elastogenesis in vivo[J]. *Nature*, 2002, 415(6868):171-175.
- [13] Zanetti M, Braghetta P, Sabatelli P, et al. EMILIN-1 deficiency induces elastogenesis and vascular cell defects[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(2):638-650.
- [14] Wachi H, Sugitani H, Murata H, et al. Tropoelastin inhibits vascular calcification via 67-kDa elastin binding protein in cultured bovine aortic smooth muscle cells[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2004, 11(3):159-166.
- [15] ten Dijke P, Arthur HM. Extracellular control of TGFbeta signalling in vascular development and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(11):857-869.
- [16] Takeda N, Hara H, Fujiwara T, et al. TGF-β Signaling-Related Genes and Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7):2125.
- [17] Caputi M, Kendzior RJ Jr, Beemon KL. A nonsense mutation in the fibrillin-1 gene of a Marfan syndrome patient induces NMD and disrupts an exonic splicing enhancer[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(14):1754-1759.
- [18] Schrijver I, Liu W, Brenn T, et al. Cysteine substitutions in epidermal growth factor-like domains of fibrillin-1: distinct effects on biochemical and clinical phenotypes[J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 65(4):1007-1020.
- [19] Schrijver I, Liu W, Odom R, et al. Premature termination mutations in FBN1: distinct effects on differential allelic expression and on protein and clinical phenotypes[J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 71(2):223-237.
- [20] Frischmeyer PA, Dietz HC. Nonsense-mediated mRNA decay in health and disease[J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(10):1893-1900.
- [21] 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[J]. *Am J Hum Genet*, 2007, 81(3):454-466.
- [22] Aoyama T, Tynan K, Dietz HC, et al. Missense mutations impair intracellular processing of fibrillin and microfibril assembly in Marfan syndrome[J]. *Hum Mol Genet*, 1993, 2(12):2135-2140.
- [23] Eldadah ZA, Brenn T, Furthmayr H, et al. Expression of a mutant human fibrillin allele upon a normal human or murine genetic background recapitulates a Marfan cellular phenotype[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(2):874-880.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.003

• 综述与讲座 •

# 血管源性脑白质高信号与血管性认知障碍

费贝妮 丁晶 汪昕

**[摘要]** 血管源性脑白质高信号为脑小血管病的影像学特征之一,表现为白质区(脑室周围或皮层下)大小各异的信号异常灶,在老年人群中尤为常见,且随年龄增加而加重。广泛的脑白质高信号会引起认知功能障碍,与记忆功能、注意力和执行功能等认知域的相关性更强。本文综述了血管源性脑白质高信号的定义、病理学特征、影像学表现及与认知障碍的关系,以供临床诊疗参考。

**[关键词]** 血管源性脑白质高信号; 认知障碍

**[中图分类号]** R743

**[文献标识码]** A

血管源性脑白质高信号(WMH)在老年人群中的神经影像学检查中常见,是认知障碍乃至痴呆的重要危险因素之一。本文对血管源性 WMH 的定义、流行病学、病理学特征、影像学特点及与认知障碍的关系进行综述,以供临床参考。

## 一、血管源性脑白质高信号的定义与流行病学

血管源性 WMH 为脑小血管病(CSVD)的影像学

特征之一。根据 STRIVE 标准<sup>[1]</sup>,CSVD 的神经影像学标志物包括新发皮层下小梗死、推测为血管起源的腔隙、推测为血管起源的白质高信号、血管周围间隙和脑微出血<sup>[2]</sup>。WMH 是白质脱髓鞘的影像学表现,可由多种病因引起。而血管源性 WMH 特别指由血管疾病引起的白质病变,不包括神经免疫、神经感染、代谢或中毒导致的白质损伤,如多发性硬化症、急性播散性脑脊髓炎、白质营养不良或韦尼克氏脑病等。血管源性 WMH 在磁共振成像(MRI)上白质区可见高信号区域,在计算机断层扫描(CT)上在白质区可见低密度区域。

血管源性 WMH 在老年人群中很常见。WMH 的发

基金项目:科技部重大慢病项目(2018YFC1312900)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院神经内科

通讯作者:丁晶,E-mail:ding.jing@zs-hospital.sh.cn

- [24] Pereira L, Andrikopoulos K, Tian J, et al. Targetting of the gene encoding fibrillin-1 recapitulates the vascular aspect of Marfan syndrome[J]. Nat Genet, 1997, 17(2): 218-222.
- [25] Cihak FS, Koch CD, Mead TJ, et al. Massive aggrecan and versican accumulation in thoracic aortic aneurysm and dissection[J]. JCI Insight, 2018, 3(5): e97167.
- [26] Pereira L, Lee SY, Gayraud B, et al. Pathogenetic sequence for aneurysm revealed in mice underexpressing fibrillin-1[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(7): 3819-3823.
- [27] Judge DP, Biery NJ, Keene DR, et al. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome[J]. J Clin Invest, 2004, 114(2): 172-181.
- [28] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. Cell, 2006, 126(4): 663-676.
- [29] Quarto N, Leonard B, Li S, et al. Skeletogenic phenotype of human Marfan embryonic stem cells faithfully phenocopied by patient-specific induced-pluripotent stem cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(1): 215-220.
- [30] Quarto N, Li S, Renda A, et al. Exogenous activation of BMP-2 signaling overcomes TGFbeta-mediated inhibition of osteogenesis in Marfan embryonic stem cells and Marfan patient-specific induced pluripotent stem cells[J]. Stem Cells, 2012, 30(12): 2709-2719.
- [31] Granata A, Serrano F, Bernard WG, et al. An iPSC-derived vascular model of Marfan syndrome identifies key mediators of smooth muscle cell death[J]. Nat Genet, 2017, 49(1): 97-109.
- [32] Li X, Dong T, Li Y, et al. Generation of a human iPSC line from a patient with Marfan syndrome caused by mutation in FBN1[J]. Stem Cell Res, 2019, 36: 101414.
- [33] Ma B, Luo M, Yang H, et al. Generation of a human induced pluripotent stem cell line (NCCDFW001-A) from a Marfan syndrome patient carrying two FBN1 variants (c.2613A > C and c.684\_736 + 4del)[J]. Stem Cell Res, 2020, 42: 101690.
- [34] Aubart M, Gross MS, Hanna N, et al. The clinical presentation of Marfan syndrome is modulated by expression of wild-type FBN1 allele[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(10): 2764-2770.
- [35] Palz M, Tiecke F, Booms P, et al. Clustering of mutations associated with mild Marfan-like phenotypes in the 3' region of FBN1 suggests a potential genotype-phenotype correlation[J]. Am J Med Genet, 2000, 91(3): 212-221.
- [36] Comeglio P, Johnson P, Arno G, et al. The importance of mutation detection in Marfan syndrome and Marfan-related disorders: report of 193 FBN1 mutations[J]. Hum Mutat, 2007, 28(9): 928.
- [37] Gao L, Tian T, Zhou X, 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[J]. Int J Cardiol, 2019, 293: 186-191.
- [38] Siegert AM, Garcia Diaz-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[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(1): 107-114.

(收稿日期:2021-09-09)

(本文编辑:张一冰)