

### 【实验研究】

徐福如 蒋文君 姜倩 张瑞雪 刘德政 毕宏生

### 1.2.1 实验动物及其分组

将 18 只 8 周龄

C57BL/6J 小鼠随机分为 3 组:正常对照组( $n=6$ )、PBS 组( $n=6$ )、FBN2 抗体组( $n=6$ ),对每组小鼠进行标记并记录。正常对照组小鼠不做任何处理,正常饲养;PBS 组:小鼠双眼玻璃体内注射  $4\ \mu\text{L}$  PBS 溶液;FBN2 抗体组:小鼠双眼玻璃体内注射  $4\ \mu\text{L}$  FBN2 抗体( $0.2\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )。PBS 组和 FBN2 抗体组每周注射 1 次,连续 3 周。每次注射 1 周后对小鼠行眼底照相和视网膜电图(ERG)检查。

**1.2.2 玻璃体内注射方法** PBS 组和 FBN2 抗体组小鼠提前 1 d 滴氧氟沙星滴眼液( $3\ \text{次}\cdot\text{d}^{-1}$ ),腹腔注射  $10\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 戊巴比妥钠溶液( $50\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )将小鼠麻醉,滴复方托吡卡胺滴眼液充分散瞳,碘伏消毒液对小鼠眼表消毒,1 min 后用生理盐水冲洗,滴盐酸奥布卡因滴眼液对角膜行表面麻醉。玻璃体内注射在蔡司显微镜下进行,用显微齿镊固定眼球,使用汉密尔微量注射器( $10\ \mu\text{L}$ )和规格为 33 的针头,于角巩膜缘颞侧后 1 mm 处垂直巩膜进针,有突破感后针头向眼球壁倾斜  $20^\circ$ 避开晶状体,注射抗体完毕后用齿镊轻轻夹住 30 s,滴典必殊滴眼液,术后 1 d 继续滴典必殊滴眼液。所有手术均由同一研究者完成。

**1.2.3 眼底照相** 腹腔注射  $10\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 戊巴比妥钠( $50\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )溶液将 3 组小鼠麻醉后,滴复方托吡卡胺滴眼液充分散瞳,涂氧氟沙星眼膏,保持角膜湿润。由同一检查者手持小鼠将眼睛对准扫描激光眼底镜头,拍摄并保存图像。由同一眼科医师评判小鼠眼底改变。

**1.2.4 ERG 检测** ERG 检测在夜晚进行。检测前进行 8 h 以上的暗适应,在暗环境下腹腔注射  $10\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 戊巴比妥钠( $50\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )溶液将小鼠麻醉,滴复方托吡卡胺滴眼液充分散瞳,盐酸奥布卡因滴眼液进行角膜表面麻醉。小鼠放在动物操作台上,将由金丝制作的直径 3.0 mm 环状角膜电极固定置于小鼠双眼角膜表面,不锈钢针状电极的参考电极分别插入眼睛与耳朵连线的中间皮下,针状电极的接地电极刺入小鼠尾端皮下(上述操作在暗红光下执行),待各电阻小于  $5\ \text{k}\Omega$  时,并且显示屏上基线稳定后,开始记录各个 ERG 反应。

**1.2.5 PAS 染色** 所有检测结束后,腹腔注射过量  $10\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 戊巴比妥钠溶液处死小鼠,迅速取眼球,每组随机选取 4 眼置于固定液中固定,常规脱水,石蜡包埋及切片,切片厚  $4\ \mu\text{m}$ ,当视神经出现时收集切片,用 PAS 试剂盒进行染色,取 3 张切片,每张切片在  $20\times 10$  光学显微镜下选取视神经上方  $400\ \mu\text{m}$  处作为测量点,测量各组后极部视网膜、外核层以及内核层的厚度。

**1.2.6 ELISA 检测** 所有检测结束后,腹腔注射过量  $10\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 戊巴比妥钠溶液处死小鼠,迅速摘除眼球,每组随机选取 4 眼沿角巩膜缘剪开,去除角膜、虹膜、晶状体、玻璃体,用虹膜恢复器轻轻分离出视

网膜置于液氮中速冻,  $-80\ ^\circ\text{C}$  保存备用。取出视网膜组织,快速放入液氮中,加入组织裂解液,  $12\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}\ 4\ ^\circ\text{C}$  离心 1 min,吸取上清到新 EP 管中。利用 BCA 法检测样品浓度,严格按照 FBN2 ELISA 试剂盒说明书进行 ELISA 检测,分析 FBN2 蛋白的表达。

**1.2.7 实时荧光定量 PCR 检测** 视网膜总 RNA 的提取和实时定量 PCR 反应按照经典方法进行<sup>[6]</sup>。将冻存的视网膜组织取出,放入液氮速冻。使用 Trizol 试剂提取总 RNA。使用反转录试剂盒进行反转录。采用 Light Cycler 480 II 实时荧光定量 PCR 仪检测 FBN2 mRNA 表达。FBN2 的上游引物:  $5'\text{-CGGGACGTCTTGTGTAGACC-3'}$ 、下游引物:  $5'\text{-TTCATTGTTGTCGATGCACGC-3'}$ 。以  $\beta\text{-actin}$  蛋白作为内参,上游引物:  $5'\text{-GGCCAACCGTGAAAAGATGA-3'}$ 、下游引物  $5'\text{-CACAGCCTGGATGGCTACGT-3'}$ 。经过 3 次独立实验,采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法定量分析 FBN2 mRNA 的相对表达量。

**1.3 统计学分析** 采用 SPSS 21.0 统计软件对实验结果数据进行分析;涉及实验均为多组实验,采用独立样本  $t$  检验;计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,利用方差分析组间差异,Levene 检验各组各指标方差齐性。检验水准:  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 眼底照相结果** 各个时间点正常对照组眼底无明显改变。PBS 组在注射 2 次后出现轻微少量渗出,并在注射 3 次后渗出减少。FBN2 抗体组在注射 1 次后出现少量眼底渗出,黄白色似玻璃膜疣样沉积物以及色素沉着的病理改变,且随注射次数的增加及时间的延长,渗出范围进一步扩大,黄白色玻璃膜疣样沉积物以及色素沉着物累积增多,病变可累及视盘周围。见图 1。

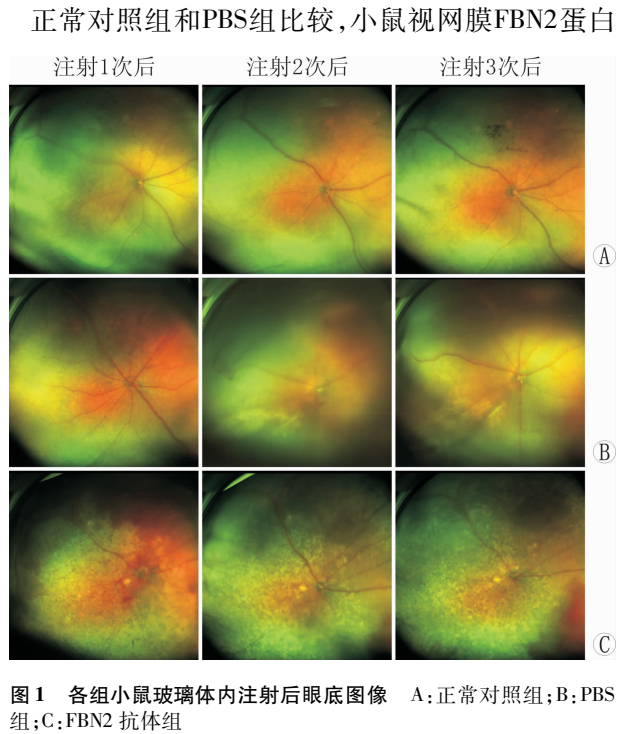
**2.2 视网膜形态学检查结果** 正常对照组和 PBS 组视网膜各层结构规整,细胞排列整齐。FBN2 抗体组视网膜厚度 [ $(129.33\pm 15.38)\ \mu\text{m}$ ]与正常对照组 [ $(197.68\pm 13.50)\ \mu\text{m}$ ] 和 PBS 组 [ $(198.27\pm 8.28)\ \mu\text{m}$ ] 比较,差异均有统计学意义(均为  $P<0.05$ )。FBN2 抗体组外核层厚度 [ $(23.39\pm 3.93)\ \mu\text{m}$ ]与正常对照组 [ $(46.54\pm 7.44)\ \mu\text{m}$ ] 和 PBS 组 [ $(38.92\pm 2.39)\ \mu\text{m}$ ] 比较,差异均有统计学意义(均为  $P<0.05$ )。FBN2 抗体组内核层厚度 [ $(33.89\pm 7.10)\ \mu\text{m}$ ]与正常对照组小鼠 [ $(29.74\pm 5.45)\ \mu\text{m}$ ] 和 PBS 组小鼠 [ $(233.11\pm 6.09)\ \mu\text{m}$ ] 比较,差异均无明显统计学意义(均为  $P>0.05$ ) ,见图 2。

**2.3 小鼠 ERG 检查结果** 注射 1 次、2 次、3 次后, FBN2 抗体组暗适应视杆细胞反应和暗适应混合细胞反应波形均逐渐变平缓,呈熄灭型。注射 1 次、2 次、3 次后 FBN2 抗体组暗适应视杆细胞反应 b 波和暗适应混合细胞反应 a 波振幅均低于正常对照组和 PBS 组,差异均有统计学意义(均为  $P<0.05$ ) ,且两



者振幅在注射3次后均为最低。注射2次、3次后，FBN2抗体组暗适应混合细胞反应b波振幅均低于正常对照组和PBS组，差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$ )，且注射2次时b波振幅最低。正常对照组和PBS组之间，各波振幅差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$ )。见图3和表1。

2.4 小鼠视网膜FBN2蛋白及mRNA的相对表达



及mRNA的相对表达差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$ )；FBN2抗体组视网膜中FBN2蛋白及mRNA的相对表达均低于正常组和PBS组，差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$ )。见表2。

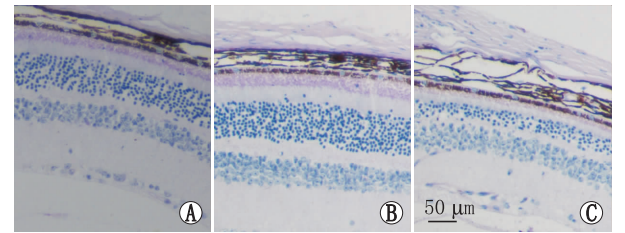


图2 PAS染色各组小鼠视网膜形态 A:正常对照组;B:PBS组;C:FBN2抗体组

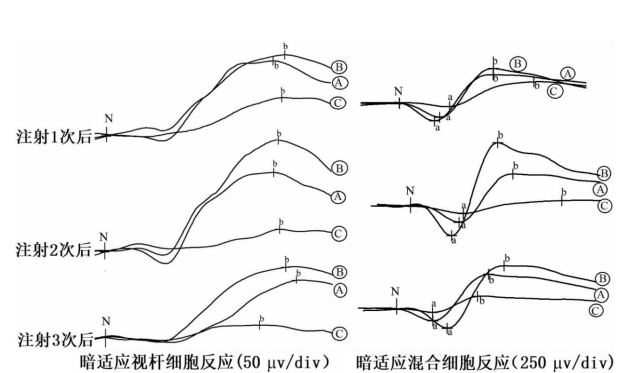


图3 各组小鼠ERG波形图 A:正常对照组;B:PBS组;C:FBN2抗体组

表1 注射1、2、3次后各组ERG反应振幅的变化

组别	视杆细胞反应b波振幅/ $\mu V$			混合细胞反应a波振幅/ $\mu V$			混合细胞反应b波振幅/ $\mu V$		
	注射1次后	注射2次后	注射3次后	注射1次后	注射2次后	注射3次后	注射1次后	注射2次后	注射3次后
正常对照组	72.85 $\pm$ 11.92	86.00 $\pm$ 20.14	76.24 $\pm$ 11.02	75.42 $\pm$ 7.06	92.69 $\pm$ 22.02	77.30 $\pm$ 9.58	179.69 $\pm$ 35.42	276.63 $\pm$ 77.36	243.87 $\pm$ 39.69
PBS组	80.56 $\pm$ 16.26	89.11 $\pm$ 24.36	82.96 $\pm$ 14.08	77.94 $\pm$ 22.59	129.10 $\pm$ 27.5	115.74 $\pm$ 18.52	209.01 $\pm$ 50.62	323.61 $\pm$ 62.00	313.66 $\pm$ 43.96
FBN2抗体组	31.00 $\pm$ 10.46 <sup>#*</sup>	20.72 $\pm$ 5.80 <sup>##*</sup>	13.28 $\pm$ 3.41 <sup>###*</sup>	24.36 $\pm$ 3.31 <sup>###*</sup>	22.84 $\pm$ 8.07 <sup>###*</sup>	21.67 $\pm$ 8.81 <sup>###*</sup>	100.80 $\pm$ 28.58	59.12 $\pm$ 18.00 <sup>###*</sup>	73.43 $\pm$ 34.83 <sup>###*</sup>

注:与正常对照组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与PBS组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

表2 各组视网膜FBN2蛋白和mRNA的相对表达

组别	FBN2蛋白/ $ng \cdot mg^{-1}$	FBN2mRNA
正常对照组	0.17 $\pm$ 0.01	(8.84 $\pm$ 0.23) $\times 10^{-5}$
PBS组	0.17 $\pm$ 0.02	(9.69 $\pm$ 1.02) $\times 10^{-5}$
FBN2抗体组	0.15 $\pm$ 0.01 <sup>*</sup>	(5.59 $\pm$ 0.24) $\times 10^{-5}$ <sup>*</sup>

注:与正常对照组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与PBS组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$

3 讨论

原纤维蛋白是构成细胞外基质中弹性和非弹性细胞中微纤维的主要骨架,该类基因的突变常与马凡综合征、先天性晶状体异位、先天性胸部动脉瘤、先天性挛缩性蜘蛛指症等结缔组织遗传病有关<sup>[7]</sup>。FBN1基因突变与马凡综合征密切相关,主要累及眼、骨骼和心血管系统<sup>[8]</sup>,眼科表现为晶状体异位和

近视等。Lee等<sup>[9]</sup>研究发现,第一次分离出部分FBN2的cDNA,FBN2与FBN1结构与功能相似,且均广泛分布于胚胎和胎儿的肺、心脏、主动脉、神经节等组织中,同时,FBN2在胎儿眼组织的视网膜色素上皮和脉络膜中均有表达,在老年供体中表达减少。FBN2基因突变主要与先天性挛缩性蜘蛛指症有关,累及眼部疾病较少见<sup>[10]</sup>。Ratnapriya等<sup>[2]</sup>首次发现FBN2基因突变可引起常染色体显性遗传MD的发生;Duvvari等<sup>[3]</sup>在有玻璃膜疣表型的ADM患者中也发现该基因的变异。可见FBN2在MD的发生发展中发挥重要作用,但其具体作用机制仍不明确。因此,研究FBN2对MD疾病的影响机制对临床防治有重要作用。

动物实验发现,FBN2对小鼠眼睫状小带的发育起关键作用,表现为成年基因敲除FBN2小鼠瞳孔异

常,晶状体异位<sup>[11]</sup>。由于 FBN2 参与构成全身结缔组织,建立的 FBN2-/-基因敲除小鼠出现肌肉缺陷、呼吸衰竭等致死性并发症的可能性较高,小鼠存活率低,无法进一步观察眼部表型<sup>[12]</sup>。因此,本研究首次探讨了玻璃体内注射 FBN2 抗体对小鼠视网膜变性的影响,可避免基因敲除小鼠出现致死性并发症。

MD 眼底表现为黄斑区玻璃膜疣、视网膜色素上皮紊乱和地图样萎缩的病理改变。本研究使用 C57BL/6J 小鼠为模型,发现玻璃体内注射 FBN2 抗体后眼底出现渗出、玻璃膜疣样改变和色素沉着等眼底改变。这与刘艳丽等<sup>[13]</sup>、安娜等<sup>[14]</sup>、Tao 等<sup>[15]</sup>研究结果相似。研究表明,随着时间的延长,小鼠眼底病理改变范围扩大,且渗出及色素沉着增多,说明 FBN2 抗体可导致视网膜变性的发生,且具有时间依赖效应。提示 FBN2 基因突变引起 MD 患者早期眼底改变可能不明显,随年龄的增加,视网膜变性范围及程度会进一步加大。因此,定期随访及观察患者眼底情况,有助于避免其他严重并发症的发生,并为患者选择个性化治疗方式提供判断依据。同时,研究表明小鼠玻璃体内注射 FBN2 抗体,可作为研究 FBN2 在 MD 疾病中作用机制的动物模型。

ERG 可作为评价视网膜功能的客观指标。暗适应视杆细胞反应 b 波为视杆细胞驱动的 on 双极细胞反应;暗适应混合细胞反应起源于视杆细胞、视锥细胞和双极细胞的混合反应,以视杆细胞为主,其中 a 波起源于视杆、视锥细胞,b 波起源于双极细胞<sup>[16]</sup>。有研究表明,渗出性 AMD 患者晚期变性区域仅残留少许视锥细胞,视杆细胞基本消失<sup>[17]</sup>。陈长征等<sup>[18]</sup>分析早期 AMD 患者 ERG 结果发现,该类患者暗视敏感度降低,证实了视杆细胞在黄斑疾病中易感性的学说,同样湿性 AMD 患者 ERG 各波振幅明显降低。本研究发现,玻璃体内注射 FBN2 抗体后,暗适应视杆细胞反应 b 波振幅最先降低,之后暗适应混合细胞反应 a、b 波振幅均降低,说明玻璃体内注射 FBN2 抗体干预后,首先影响了视杆细胞的电活动,然后影响视锥细胞和双极细胞的电活动,进一步降低了视网膜的电生理功能。这与王宝英等<sup>[19]</sup>研究结果一致。

此外,本研究发现玻璃体内注射 FBN2 抗体后视网膜厚度降低,主要源于外核层厚度的改变。同时,有研究者发现视网膜下移植 BMSC 和内源性或外源性增加眼内 bFGF 能够抑制视网膜光感受器细胞凋亡,可促使视网膜外核层细胞数量增多,阻滞视网膜光感受器细胞凋亡<sup>[20]</sup>。这提示,玻璃体内注射 FBN2 抗体引起视网膜变性可能与光感受器细胞凋亡有关,增加眼内 bFGF 可能成为通过改善光感受器细胞凋亡,缓解视网膜变性病程的有效方法。

本研究首次探讨了玻璃体内注射 FBN2 抗体对小鼠视网膜变性的作用,结果显示,小鼠玻璃体内注

射 FBN2 抗体可成功建立 FBN2 表达减少的 MD 模型,为后期深入研究 FBN2 表达降低引起的生物学变化提供基础,有助于进一步明确 MD 发病机制,为 MD 疾病早期诊断和预防,以及为患者制定个性化诊疗方式提供一定的理论基础。

## 参考文献

- [1] OUYANG P B, ZHAO Y, PENG Y Q, ZHANG L S, CAO J, LI Y. A novel mutation in FBN1 gene in autosomal dominant Marfan syndrome and macular degeneration in a Chinese consanguineous family [J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12 (5): 725-730.
- [2] RATNAPRIYA R, ZHAN X, FARISS R N, BRANHAM K E, ZIPPRER D, CHAKAROVA C F, et al. Rare and common variants in extracellular matrix gene fibrillin 2 (FBN2) are associated with macular degeneration [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23 (21): 5827-5837.
- [3] DUVVARI M R, Van De VEN J P, GEERLINGS M J, SAKSENS N T, BAKKER B, HENKES A, et al. Whole exome sequencing in patients with the cuticular drusen subtype of age-related macular degeneration [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3): e0152047.
- [4] WANG L W, KUTZ W E, MEAD T J, BEENE L C, SINGH S. Adamts10 inactivation in mice leads to persistence of ocular microfibrils subsequent to reduced fibrillin-2 cleavage [J]. *Matrix Biol*, 2018, 77: 117-128.
- [5] BEENE L C, WANG L W, HUBMACHER D, KEENE D R, REINHARDT D P, ANNIS D S, et al. Nonselective assembly of fibrillin 1 and fibrillin 2 in the rodent ocular zonule and in cultured cells: implications for Marfan syndrome [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (13): 8337-8344.
- [6] YANG L, JIANG Y, WU S F, ZHOU M Y, WU Y L, CEHN G O. CCAAT/enhancer-binding protein alpha antagonizes transcriptional activity of hypoxia-inducible factor 1 alpha with direct protein-protein interaction [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29 (2): 291-298.
- [7] DAVIS M R, SUMMERS K M. Structure and function of the mammalian fibrillin gene family: Implications for human connective tissue diseases [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107 (4): 635-647.
- [8] PYERITZ R E. Etiology and pathogenesis of the Marfan syndrome: current understanding [J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017, 6 (6): 595-598.
- [9] LEE B, GODFREY M, VITALE E, HORI H, MATTEI M G, SARFARAZI M, et al. Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes [J]. *Nature*, 1991, 352 (6333): 330-334.
- [10] PUTNAM E A, ZHANG H, RAMIREZ F, MILEWICZ D M. Fibrillin-2 (FBN2) mutations result in the Marfan-like disorder, congenital contractural arachnoidactyly [J]. *Nat Genet*, 1995, 11 (4): 456-458.
- [11] SHI Y, TU Y, MECHAM R P, BASSNETT S. Ocular phenotype of fbn2-null mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (12): 7163-7173.
- [12] SENGLE G, CARLBERG V, TUFAS F, CHARBONNEAU N L, SMALDONE S, CARLSON E J, et al. Abnormal activation of BMP signaling causes myopathy in Fbn2 Null mice [J]. *PLoS Gene*, 2015, 11 (6): e1005340.
- [13] 刘艳丽, 刘华, 李丽华. 氢离子对碘酸钠诱导的小鼠年龄相关性黄斑变性视网膜的保护作用及机制 [J]. *眼科新进展*, 2018, 38 (9): 820-824.
- [14] 安娜, 陈强, 梁丽娜, 庄曾渊. 氢醌诱导小鼠年龄相关性黄斑变性模型的建立 [J]. *眼科新进展*, 2016, 36 (7): 605-608.
- [15] AN N, CHEN Q, LIANG L N, ZHUANG Z Y. Establishment of hydroquinone induced age-related macular degeneration model in mice [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36 (7): 605-608.
- [16] TAO Y, DING L, YAO A H, YANG Z, YANG Q H, QIN L M, et al. Intravitreal delivery of  $\alpha$ B-crystallin ameliorates n-

- methyl-n-nitrosourea induced photoreceptor degeneration in mice; an *in vivo* and *ex vivo* study [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48 (5) : 2147-2160.
- [16] MCCULLOCH D L, MARMOR M F, BRIGELL M G, HAMILTON R, HOLDER G E, TZEKOV R, *et al*. ISCEV standard for full-field clinical electroretinography (2015 update) [J]. *Doc Ophthalmol*, 2015, 130 (1) : 1-12.
- [17] CURCIO C A, OWSLEY C, JACKSON G R. Spare the rods, save the cones imaging and age-related maculopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41 (8) : 2015-2018.
- [18] 陈长征, 吴乐正, 吴德正. 老年黄斑变性早期局部视锥细胞视杆细胞功能研究 [J]. 中国实用眼科杂志, 2004, 22 (4) : 255-259.
- CHEN C Z, WU L Z, WU D Z. Local cone and rod functions in early age-related macular degeneration [J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2004, 22 (4) : 255-259.
- [19] 王宝英, 胡成虎, 俞小瑞. 骨髓间充质干细胞 (MSCs) 对 N-甲基-N-亚硝脲 (MNU) 诱导的 C57BL/6 小鼠视网膜变性的治疗作用 [J]. 眼科新进展, 2017, 37 (9) : 810-815.
- WANG B Y, HU C H, YU X R. Therapeutic effects of mesenchymal stem cells (MSCs) on N-methyl-N-nitrosourea (MNU)-induced retinitis pigmentosa in C57BL mice [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37 (9) : 810-815.
- [20] TURA-CEIDE O, LOBO B, PAUL T, PUIG-PEY R, COLL-BONFILL N, GARCIA-LUCIO J, *et al*. Cigarette smoke challenges bone marrow mesenchymal stem cell capacities in guinea pig [J]. *Respir Res*, 2017, 18 (1) : 50.

## Effect of intravitreal injection of FBN2 antibody on retinal degeneration in mice

XU Furu<sup>1</sup>, JIANG Wenjun<sup>2</sup>, JIANG Qian<sup>1</sup>, ZHANG Ruixue<sup>1</sup>, LIU Dezheng<sup>1</sup>, BI Hongsheng<sup>3</sup>

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China
  2. Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases, Eye Institute of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China
  3. Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Disease in University of Shandong, Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China
- Corresponding author: BI Hongsheng, E-mail: hongshengbi@126.com

**[Abstract] Objective** To investigate the effect of intravitreal injection of fibrillin-2 (FBN2) antibody on retinal degeneration in mice. **Methods** Eighteen 8-week-old C57BL/6J mice were randomly divided into three groups: the normal control group, the PBS group, and the FBN2 antibody group, with six mice in each group. Mice in the normal group did not receive any treatment, mice in the PBS group were injected with 4  $\mu$ L PBS solution in binocular vitreous body, and mice in the FBN2 antibody group were injected with 4  $\mu$ L FBN2 antibody ( $0.2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) in binocular vitreous body, once a week for 3 consecutive weeks. Fundus photography and electroretinogram (ERG) were used to detect fundus changes and retina function in the three groups of mice, respectively. PAS staining was used to observe the retinal morphology of mice and measure the thickness of retina at the posterior pole of the eyeball, outer nuclear layer and inner nuclear layer. Real-time quantitative PCR and enzyme-linked immunosorbent assay were used to detect the expression of FBN2 mRNA and protein in the retina of mice. **Results** Fundus photographs showed that the fundus of mice in FBN2 antibody group had obvious exudation, yellow-white vitreous film wart-like deposits, and pathological changes of pigmentation, which became worse with time. ERG results showed that the amplitude of b wave for dark-adaptive rod response and a wave for dark-adaptive mixed cell response in the FBN2 antibody group were lower than that of the normal control group and the PBS group after each injection, and the differences were statistically significant (both  $P < 0.05$ ), and the amplitudes of both were the lowest after three injections of antibody, ( $13.28 \pm 3.41$ )  $\mu$ V and ( $21.67 \pm 8.81$ )  $\mu$ V, respectively. After two and three times of injections, the amplitudes of b-waves for the dark-adapted mixed cell response in the FBN2 antibody group were lower than those in the normal control group and the PBS group, and the differences were statistically significant (both  $P < 0.05$ ). When the antibody was injected twice, the amplitudes of minimum value was ( $59.12 \pm 18.00$ )  $\mu$ V; there was no statistically significant difference in amplitude between the normal control group and the PBS group (all  $P > 0.05$ ). The PAS staining results showed that the thickness of the retina and outer nuclear layers [ $(129.33 \pm 15.38) \mu\text{m}$ ,  $(23.39 \pm 3.93) \mu\text{m}$ ] of the FBN2 antibody group were lower than those of the normal control group [ $(197.68 \pm 13.50) \mu\text{m}$ ,  $(46.54 \pm 7.44) \mu\text{m}$ ] and PBS group [ $(198.27 \pm 8.28) \mu\text{m}$ ,  $(38.92 \pm 2.39) \mu\text{m}$ ], the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ); there was no statistically significant difference between the normal control group and the PBS group (all  $P > 0.05$ ). The ELISA test showed that the relative expression of FBN2 protein in the retina of the FBN2 antibody group [ $(0.15 \pm 0.01) \text{ ng} \cdot \text{mg}^{-1}$ ] was lower than that in the normal group [ $(0.17 \pm 0.01) \text{ ng} \cdot \text{mg}^{-1}$ ] and PBS group [ $(0.17 \pm 0.02) \text{ ng} \cdot \text{mg}^{-1}$ ] (both  $P < 0.05$ ). The PCR results showed that the relative expression of FBN2 mRNA in the retina of the FBN2 antibody group was lower than that of the positive control group and the PBS group. **Conclusion** Intravitreal injection of FBN2 antibody can reduce the expression of FBN2 protein in the retina of mice and cause retinal degeneration in mice.

**[Key words]** fibrillin-2; retina; macular degeneration; mice; intravitreal injection