

四个 DMD 家系的四维时空遗传学探讨

崔敏娴 钱启宁 姚湖山 沈惠云

(浙江省杭州市中医院, 310006)

本文通过全部作过酶学检测的 24 个 DMD 病家系的调查,应用四维时空遗传学对其中四个家系内的发病、瘫痪及死亡年龄进行了分析探讨,为解释临床医学中的客观现象找到了一定的理论依据。

关键词: Duchenne 肌营养不良,四维时空遗传

近十年来,我们诊治了 30 多例 Duchenne 肌营养不良(以下简称 DMD)患者,全部作过 CPK 活性检测的共计 24 个家系,在调查和随访诊治中发现各不同家系患者的发病年龄,瘫痪年龄及死亡年龄特征均有较大差别,而在每个家系内,上述年龄特征又表现的十分相似。为此,本文对四个较大的家系进行了四维时空遗传学方面的分析探讨。

一、研究方法

1. 绘制家系谱图。通过家系调查,共绘出了 24 个 DMD 家系谱图。

2. 将典型的 X 连锁隐性遗传的家系(患者在 2 名或 2 名以上)作为分析研究对象。

3. 分析研究的四个家系中,患者的母亲、外祖母、同胞姐妹及姨表姐妹均采静脉血检测 CPK 活性,家系图中携带者 CPK 活性均明显大于 CPK 正常值 2 个标准差以上。

4. 患者均有典型的临床症状、体征,CPK 活性值明显增高(大于正常值 2 个标准差以上),经儿科和(或)神经科确诊,Gower 征阳性。

二、结果

DMD 是人类性连锁遗传性肌病中最常见的,国内外有关文献报道,一般在 4—5 岁发病,8—11 岁左右限制于轮椅中或卧床,20 岁以前死亡。从以下四个家系谱图来看,每个家系内

发病年龄,瘫痪及死亡年龄均较一致,而不同的家系却有不同年龄特征,大家系中更容易看出这一特点(图 1)。

家系一 II₁ 共生育 6 个子女,其中 4 个男孩均为患者,III₁ 生育 2 男亦为患者,这个家系中 6 名患者均于 8 岁左右发病,14 岁左右瘫痪卧床,其中 3 名患者(III₂、III₃ 及 III₄)均于 28 岁死亡,III₆(先证者)8 年前为我们随访诊治的患者之一,8 岁发病,目前已卧床不起,IV₁, 现年 14 岁,IV₂ 现年 12 岁,8 年前通过二次检测,CPK 活性值明显增高,因尚无临床症状及体征,诊断为临床前期的 DMD 患者,经过 8 年随访观察证实已有明显的临床症状及体征,IV₁ 目前已瘫痪。III₅ 8 年前 18 岁未婚,通过反复 3 次血清 CPK 活性值检测均属正常,结婚后生一男孩,出生后即作了血清 CPK 活性值检测,属正常男性,现年 8 岁,目前临床随访观察,未发现有 DMD 的临床症状及体征,为正常男孩。

家系二 II₄ 及 III₁, III₂ 均于 3 岁发病,III₁ 8 岁时瘫痪卧床,其中 II₄ 15 岁死亡,I₂, II₁, II₃ 血清 CPK 活性值均明显升高,为致病基因携带者。

家系三 II₁, II₃ 均于 5 岁发病,II₃ 为先证者,我们到山区调查时 II₁ 16 岁,II₃ 14 岁,随访中均先后于 18 岁死亡。

Cui Minxian et al.: Approach to Chronogenetics of Four Pedigrees with DMD

本文于 1990 年 3 月 5 日收到。

家系四 是在浙江山区家系调查及CPK

活性检测中发现的较大家系,第I代共生育9个子女,3名男性 II_3, II_5, II_6 ,均为患者,16岁死亡; II_2, II_8 各生一男性患者, III_6 为先证者,5岁发病8岁时作CPK活性值检测,二次明显增高,已有明显的DMD临床症状及体征,现年15岁; III_9 作CPK活性值检测先后二次均明显增高,当时年仅6个月,表型为正常的男孩,诊断为临床前期DMD,经7年随访观察,5岁发病,出现典型的症状及体征。 III_{10} 现年2岁,其母亲 II_8 婚前通过检测,CPK活性值明显增高,定为携带者;婚后妊娠时需采羊水作产前诊断及羊水CPK活性值检测,因居住山区,于妊娠16周才来杭州,妇产科没能抽羊水作产前诊断,经B超观察,考虑胎儿为女婴可能性大,故未终止妊娠。后经通信得知生一男孩,该男孩是否为临床前期DMD患者,尚未经CPK活性值检测,为这一家系中的失控者。

对DMD家系检测结果表明,患者血清中CPK活性值为正常人的2—50倍,而临床前期DMD(共检测4例)CPK活性值为正常人的20—57倍。与文献报道^[2]临床前期DMD血清CPK活性值为正常人的20—50相符。

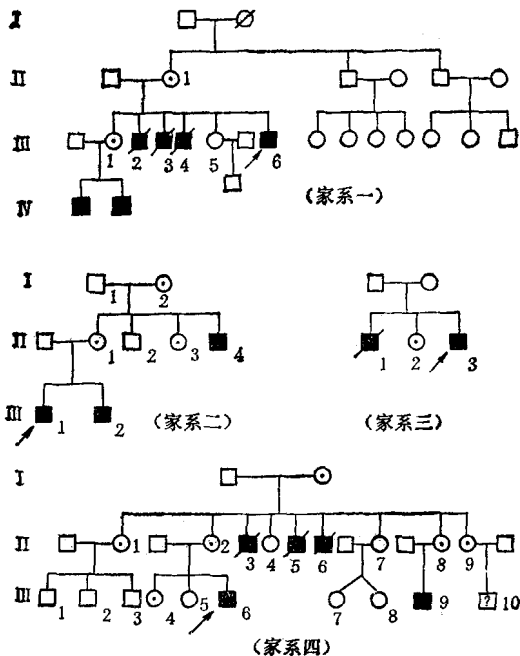


图1 DMD四个典型家系系谱

三、讨 论

任何客观事物实质上都是四维的,但人们往往只注意到三维空间,而把第四个极重要的独立方向——“时间”遗忘了,意大利遗传学家Gedda于1972年提出了四维时空遗传学^[1],从时空复合概念出发,探讨生物的遗传问题,从整体,相互联系的角度来研究遗传现象。

四维时空遗传学是探讨生物第四维特性——时间的遗传科学,它还探讨该特性与其它三维特性——空间结构之间的相互联系。Gedda把基因的空间结构稳定性(即细胞遗传学和分子遗传学中的基因)称为三维子(ergon),将遗传信息的持续期或信息的寿命称为时间子(chronon)即基因的第四维特性。

把基因视为三维子和时间子构成的复合体系,可以解释仅用三维基因模式不能解释的一些临床现象。从上述四个家系来看,不同家系的患者,起病年龄,瘫痪年龄,死亡年龄均不同,说明这些家系决定DMD的三维基因虽然相同,但由于时间子不同,从而表现出同种疾病而有不同的年龄特征。在每个家系内,不仅三维基因相同,时间子也是世代相传的,因而表现出相似的年龄特征。曾有记载的同卵双生子中出现的“同病同期死亡症”也是不仅三维子相同,而且时间子也相同的重要佐证。

把三维子和时间子结合起来形成了三维子/时间子体系(E/C体系),它可以解释基因的动态作用。探讨E/C体系与健康疾病的关系可以得到很有意义的结果^[1]。因此,E/C体系不仅解释了同种遗传病在家系中发病年龄相似而在家系间发病年龄不同,而且也解释了出生即有的遗传病。将这些理论应用到临床医学中,为能解释一些遗传现象找到了一定的理论依据。

参 考 文 献

- [1] 吕宝忠: 1980.《国外医学》遗传分册,3: 131.
- [2] 吕宝忠: 1982.自然杂志,5: 883.
- [3] Emerg: 1983. In: AEH Principles and Practice of Medical Genetics, 1st ed, Churchill Livingstone, New York, 392—409.