

# 精神分裂症家系的遗传标记研究

江三多 冯国勤 贝国平 林治光

(上海精神卫生中心, 200030)

本文应用家系 Lods 法, 研究精神分裂症与 HLA 抗原、ABO 血型、P 血型、MN 血型及 Rh 血型间的连锁关系。结果提示, 疾病基因和标记性状间均无显著的连锁存在, 有待扩大家系样本, 作进一步研究。

**关键词:** 精神分裂症, 遗传标记, 连锁分析

精神分裂症(简称分裂症)基因的本质和传递方式至今不明。自 Morton (1955)<sup>[1]</sup> 结合序贯分析修改了家系 Lods 法(对数优势记分法, log odds score method) 后, 连锁分析开始应用于分裂症基因的定位工作。1983 年 McGuffin<sup>[2]</sup> 假定分裂症为常染色体单基因显性遗传, 分析了 ABO 血型、Rh 血型、HLA 抗原等 16 种标记性状与分裂症基因的连锁关系, 结果均未见到明显的阳性结果。此前 Turner (1979)<sup>[2]</sup> 曾论证家属中分裂症谱群疾病与 HLA 抗原相连锁, 所获 Lods 值为 1.328, 相应的重组率( $\theta$ )为 0.3, 表明分裂症谱群疾病的基因与 HLA 抗原在第 6 号染色体上呈松弛连锁, 可见各作者的连锁研究的结果尚未一致。

国内尚无这方面工作的报道。本文应用 Lods 法分析 11 个分裂症家系, 观察分裂症基因与 HLA 抗原等标记性状间连锁关系, 现将结果报告如下。

## 病例和方法

**病例** 按中华医学会精神分裂症诊断标准(1984)收集 11 个家系, 要求每个家系中至少双亲之一为双杂合体, 子女中患者和正常者均有分离, 并且子女总数超过 1。

**方法** 采用 Morton 修改的 Lods 法<sup>[3]</sup>, 进行家系的连锁分析。标记性状为 ABO 血型、

HLA 抗原等 5 种性状。对于 HLA 抗原是以 A 和 B 二个座位上复等位基因组成的单倍型为一个标记性状作分析。

## 结果和分析

所有家系经连锁分析的结果列于表 1。由表 1 可见: Rh 血型、ABO 血型、MN 血型、P 血型及 HLA 抗原与分裂症基因均不呈明显连锁关系。提示精神分裂症的基因(或主基因)不能定位于这些标记性状所属的人类染色体第 1 号短臂、第 4 号长臂、第 6 号长、短臂和第 9 号长臂的有关区域上。

## 讨 论

(一) 连锁分析是对遗传病作基因定位有效方法之一, 尤其 Morton 修改了家系 Lods 法后, 大大促进基因定位的进展。因此在精神病遗传学研究中, 应用连锁分析是重要研究途径之一。近代基因诊断技术的问世, 也是以 RFLP 的家系连锁分析为基础, 所以在精神科研究工作中开展连锁分析是具有重要意义和广阔前景。

(二) 连锁分析的判断标准为最大 Lods

Jiang Sanduo et al.: Genetic Marker Studies in the Families with Schizophrenia

本文于 1989 年 9 月 22 日收到。

表1 HLA 抗原等5种标记性状与精神分裂症: Lods 值

标记性状		分析的 家系数	重 组 率 ( $\theta$ )					
名称	所属的染色体		0.00	0.05	0.10	0.20	0.3	0.4
Rh血型	第1号的短臂	7	$-\infty$	-3.291	-1.749	-0.499	-0.038	0.083
MN血型	第4号的长臂	4	$-\infty$	-2.049	-1.259	-0.526	-0.199	-0.046
HLA血型	第6号的短臂	11	$-\infty$	-5.760	-3.343	-1.289	-0.441	-0.092
P血型	第6号的长臂	11	$-\infty$	-3.490	-2.242	-1.029	-0.414	-0.096
ABO血型	第9号的长臂	7	$-\infty$	-0.633	-0.196	0.044	0.017	-0.296

值大于1支持连锁,大于3肯定连锁,小于-2就否定连锁,若在1和-2间可继续积累家系资料进行研究。本工作表明,5种标记性状的最大Lods值分别为:Rh血型是0.083, MN血型是-0.046, HLA抗原是-0.092, P血型是-0.096以及ABO血型是0.044。上述结果均没有大于1,不支持连锁关系存在。虽然尚未达到完全否定程度,但从所有家系研究结果的趋势看,几乎较难被证实。然而,Lods法具有小家庭累加效应,可把不同作者报道同种疾病的同类标记Lods值进行累加,因此本工作为深入研究分裂症的基因定位提供有益的资料。

(三)最近 Sherrington(1988)<sup>[4]</sup>应用重组DNA技术,以内切酶 *Msp* 1、*Xba* 1和 *Taq* 1; 探针 P105-599Ha 及 P105-153Ra 对分裂症家系进行 RFLP 的连锁分析,结果提示分裂

症易患基因可定位在第5号染色体的5q11-5q13的区域内。但是,与此同时 Kennedy等(1988)<sup>[1]</sup>在北瑞典的3个家系中却未能证实分裂症基因在5号染色体上述区域上,充分表明分裂症在遗传上具有异质性。为此提示精神病的遗传标记连锁研究不能依据个别肯定或否定报道作出定论,应该从不同国家(或地区)的广泛病例中开展多种标记和不断重复探索。这样,精神分裂症的遗传标记连锁研究将会取得开拓性的进展。

### 参 考 文 献

- [1] Kennedy, J. L. et al.: 1988. *Nature*, 336: 167-169.
- [2] McGuffin, P.: 1983. *Psychological Medicine*, 13: 31-43.
- [3] Morton, N.E.: 1955. *American Journal of Human Genetics*, 7: 277-318.
- [4] Sherrington, R. et al.: 1988. *Nature*, 336: 164-167.
- [11] Harbour, J. W. et al.: 1988. *Science*, 241: 353.
- [12] Herrera, L. et al.: 1986. *Am. J. Med. Genet.*, 25: 473.
- [13] Kundson, A. G.: 1985. *Cancer Res.*, 45: 1437.
- [14] Lee, J. H. et al.: 1989. *Cancer Res.*, 49: 1220.
- [15] Lee, W. H. et al.: 1987. *Science*, 253: 1394.
- [16] Lundberg, C. et al.: 1987. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84: 2372.
- [17] Naylor, S. L. et al.: 1987. *Nature*, 329: 451.
- [18] Okatato, M. et al.: 1988. *Nature*, 331: 373.
- [19] Ponder, B.: 1988. *Nature*, 335: 400.
- [20] Solomon, E. et al.: 1987. *Nature*, 328: 616.
- [21] Spandidos, A. and N. M. Wilke: 1988. *Br. J. Cancer*, 58: 67.
- [22] Sparkes, R. S.: 1983. *Science*, 219: 971.
- [23] Toguchida, J. et al.: 1988. *Cancer Res.*, 48: 3939.
- [24] Weinberg, R. A.: 1988. *Cancer*, 61: 1963.
- [25] Yokota, J. et al.: 1987. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84: 9252.
- [26] Yokota, J.: 1986. *Science*, 231: 261.

(上接第48页)