

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00690

# 短串联重复序列基因座基因频率在主、被动攻击行为群体分布的比较

杨春<sup>1△\*</sup>, 巴华杰<sup>2△</sup>, 高志勤<sup>1</sup>, 余海鹰<sup>1</sup>, 赵汉清<sup>1</sup>

1. 解放军 102 医院精神科, 常州 213003

2. 常州市公安局刑警支队 DNA 室, 常州 213003

[关键词] 攻击; 短串联重复序列; 遗传多态现象

[中图分类号] R 749.91; R 394.5 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2013)06-0690-03

## Comparison of gene frequencies of 15 STR loci between offenders with active-aggressive behavior and passive-aggressive behavior in Jiangsu province

YANG Chun<sup>1△\*</sup>, BA Hua-jie<sup>2△</sup>, GAO Zhi-qin<sup>1</sup>, YU Hai-ying<sup>1</sup>, ZHAO Han-qing<sup>1</sup>

1. Department of Psychiatry, No. 102 Hospital of PLA, Changzhou 213003, Jiangsu, China

2. DNA Laboratory, Criminal Investigation Department, Changzhou Municipal Public Security Bureau, Changzhou 213003, Jiangsu, China

[Key words] aggressive; short tandem repeat sequences; genetic polymorphism

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(6): 690-692]

攻击行为指采用任何形式伤害另一个生物体, 而该生物体所不愿接受的行为<sup>[1]</sup>, 可分为“冲动性”和“预谋性”两类<sup>[2]</sup>。如果攻击行为是计划过的、有意识的, 则归为预谋性攻击行为或主动攻击行为; 如果是自发的或对刺激的反应, 个体丧失了对行为的控制, 在激怒状态下出现, 则归为冲动性攻击行为或被动攻击行为<sup>[3]</sup>。攻击行为的发生具有一定的生物学基础<sup>[4]</sup>, 并与社会、家庭、环境和遗传等因素密切相关<sup>[5]</sup>。

短串联重复序列(short tandem repeat, STR)基因座广泛存在于真核生物基因组非翻译区及内含子中<sup>[6]</sup>, 曾被人们认为是不会提供任何遗传信息特征的“无用的 DNA”<sup>[7]</sup>。然而, 人们逐渐认识到这些 STR 基因座所在的染色体区域包含有多达几十万 kb 的 DNA 序列, 并与染色体上的“热点区域”结合而表现出高度的连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)<sup>[8-9]</sup>。同时, 这些基因组区或单倍型区的区域, 能够保守地在不同群体间传递或仅出现在某些特定的群体中<sup>[10]</sup>。非编码区域的 STR 基因座遗传标记的多态性可能会提供附近与其连锁的编码区的遗传信息。目前, STR 基因座已广泛应用于基因作图、定位克隆、亲子鉴定、疾病机制的连锁分析以及肿瘤生物学、群体遗传学和进化生物学研究。杨春等<sup>[11]</sup>研究发现, STR 基因座甲状腺过

氧化物酶基因的第 10 个内含子(TPOX)及酪氨酸羟化酶基因第 1 个内含子(THO1)与冲动暴力(被动攻击)行为存在关联。有研究认为, 主动型攻击行为与被动型攻击行为可能有着不同的生物学基础<sup>[5]</sup>。

STR 基因座 c-fms 原癌基因(CSF1PO)、D2S1338、D3S1358、D5S818、D7S820、D8S1179、D13S317、D16S539、D18S51、D19S433、D21S11、人 α 血纤维蛋白基因第三个内含子(FGA)、THO1、TPOX、冯·威布朗因子(vWA)分布于人类 13 条染色体上, 对其进行主、被动攻击行为发生遗传学差异性的研究, 可以筛选出与主、被动攻击行为发生相关的相应染色体区域。本研究首次对以上 15 个 STR 基因座基因频率在主、被动攻击行为群体中的分布进行比较, 以探寻主、被动攻击行为发生不同的遗传学因素。

### 1 对象和方法

1.1 研究对象 江苏省 2002 年 1 月至 2012 年 6 月期间实施抢劫、伤人或杀人的具有攻击行为的汉族男性罪犯 762 例, 相互之间无亲缘关系, 户籍地均为江苏省, 且经 2 名精神科主治医师调查均排除重性精神病史。其中主动攻击行为组 307 例, 年龄 14~62 (26.3±9.4)岁; 预谋伤人者 41 例(均达轻伤以上), 预

[收稿日期] 2013-01-16

[接受日期] 2013-04-09

[作者简介] 杨春, 主治医师. E-mail: yangchun8749@163.com; 巴华杰, 主检法医师. E-mail: bahuajie@163.com

△共同第一作者(Co-first authors).

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0519-83064728, E-mail: yangchun8749@163.com

谋杀者 33 例,预谋实施抢劫者 233 例;职业:农民 14 例,工人 13 例,民工 64 例,无业 203 例,学生 6 例,司机 4 例,个体户 3 例;主动攻击行为使用工具:钝器 22 例,锐器 211 例,徒手 73 例,火烧 1 例;学历:小学 64 例,初中 211 例,高中 27 例,大学 5 例。被动攻击行为组 455 例,年龄 15~59(25.8±7.9)岁;实施冲动伤人者 266 例(均达轻伤以上),实施冲动杀人者 189 例;职业:农民 47 例,工人 56 例,民工 181 例,无业 171 例;被动攻击行为使用工具:钝器 102 例,锐器 266 例,徒手 87 例;学历:小学 109 例,初中 287 例,高中 59 例。所有受试者均对本研究知情并签署知情同意书;本研究经解放军第 102 医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 样本采集 采集研究对象的外周静脉血 5 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,-80℃保存。

1.3 模板 DNA 制备 采用 Chelex-100 提取法<sup>[12]</sup>。

1.4 PCR 扩增 使用 AmpFlSTR Identifiler™ 系统复合扩增试剂盒(ABI 公司),参照试剂盒说明书采用 10 μL 的扩增体系,其中包括 PCR Reaction Mix: 4.2 μL; Primer set: 2.2 μL; Taq Gold® DNA 聚合酶: 0.2 μL,模板 DNA 1 μL,用无菌去离子水补足体系,混匀,稍加离心后置于 ABI9700 型扩增仪(ABI 公司)中进行扩增,扩增条件设置为:95℃ 11 min;94℃ 60 s,59℃ 60 s,72℃ 60 s,28 个循环;60℃ 30 min;4℃ 保存。每次 PCR 添加 PCR 阳性对照(Control DNA 9947A)及阴性对照(H<sub>2</sub>O)。

1.5 PCR 产物检测 取 1 μL 扩增产物,0.5 μL LIZ®-500 内标,14 μL 去离子甲酰胺于 96 孔板中,使用 36 cm×50 μm 规格毛细管,POP-4 液态胶,在 60℃ 恒温、15 kV 电压下,置 ABI3100 型基因分析仪中自动进行电泳分离并检测。每次检测添加 DNA 相对分子质量标准(DNA Allelic ladder)及结果检测空白对照(H<sub>2</sub>O)。由 Genscan 1.0 软件搜集检测数据,再由 Gene MapperID v3.1 软件(ABI 公司)进行等位基因命名。

1.6 统计学处理 采用 PowerStats 分析软件(Promaga 公司)对 STR 基因座等位基因及基因型数据进行处理;应用遗传平衡定律(Hardy-Weinberg 定律)软件对基因座的基因型数据进行  $\chi^2$  检验;采用 IBM SPSS Statistics 19 软件对基因座等位基因及基因型在 2 个组中的分布差异进行 R×C  $\chi^2$  检验,对于出现 1/5 以上格子理论频数( $T$ , theoretical frequency) < 5 或  $T < 1$  时,采用 Fisher 方法计算确切  $P$  值,检验水平( $\alpha$ )为 0.05;基因座等位基因或基因型频率在 2 组中的比较采用四格表  $\chi^2$  检验,对于任一格子  $T < 5$  时,采用 Fisher 方法计算确切  $P$  值,检验水平采用 Bonferroni 多重检验校正,即: $\alpha = 0.05/n$ ( $n$  为同一 STR 基因座等位基因或基因型检验的次数)。

## 2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡检验 对 2 组 15 个 STR 基因座的基因型频率的观察值和理论值进行  $\chi^2$  检验,基因型频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡( $P > 0.05$ )。

2.2 2 组 STR 基因座等位基因及基因型频率分布差异 主动攻击行为组与被动攻击行为组 D2S1338 和 D19S433 基因座等位基因及基因型频率分布的差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );在 D2S1338 基因座等位基因 18.2 及基因型 18.2-19 的频率分布分别为 1.63%、0.11% 和 3.26%、0.22%,差异均有统计学意义( $P = 0.0008 < 0.05/14$ ;  $P = 0.0007 < 0.05/58$ );在 D19S433 基因座等位基因 16.2 及基因型 14.2-16 的频率分布分别为 1.63%、4.40% 和 2.61%、0.00%,差异均有统计学意义( $P = 0.0029 < 0.05/16$ ;  $P = 0.0007 < 0.05/55$ )。其余 13 个 STR 基因座等位基因及基因型频率在 2 组中的分布差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

Manuck 等<sup>[13]</sup>的研究显示,单胺氧化酶 A(MAOA)基因启动子内 30 bp 长度的 VNTR 基因座(MAOA-uVNTR)多态性与攻击行为及冲动行为存在关联,具有 2,3 等位基因群体较具有 1,4 等位基因群体更容易产生攻击及冲动行为。Aluja 等<sup>[14]</sup>发现雄性激素受体基因中较少的 CAG 重复和较多的 GGN 重复更容易产生攻击行为。Vevera 等<sup>[15]</sup>对 47 例无精神障碍的男性攻击行为犯罪者及 43 例健康对照组的 3 个儿茶酚氧化酶(COMT)基因多态性进行了检测,发现冲动暴力犯罪与 COMT 基因 Ala146Val 多态性存在相关,从而可认为 COMT 与无精神疾病的攻击行为存在密切相关性。可见,攻击行为有着相应的遗传学基础,但具体的遗传机制还有待进一步的研究。有研究显示,低水平的 5-羟色胺(5-HT)与非预谋的暴力犯罪(被动攻击行为)有关,而高水平的 5-HT 与有预谋的犯罪(主动攻击行为)有关<sup>[5]</sup>。

AmpFlSTR Identifiler™ 复合扩增系统可以在一个扩增体系中同时扩增 15 个 STR 基因座,其分布在 13 条常染色体上,染色体定位情况为: D8S1179(8q)、D21S11(21q11.2-q21)、D7S820(7q11.21-22)、CSF1PO(5q33.3-34)、D3S1358(3p)、D2S1338(2q35-37.1)、D19S433(19q12-13.1)、vWA(12p12-pter)、TPOX(2p23-2pter)、D18S51(18q21.3)、D5S818(5q23.3-32)、FGA(4q28)、D13S317(13q22-q31)、TH01(11p15.5)、D16S539(16q24-qter),基因座相互之间不存在连锁,遗传具有相对独立性,遵循孟德尔遗传定律,突变率低,

在人体不同组织中其 STR 分型一致,扩增容易,电泳分型准确,重复性好<sup>[6]</sup>。本研究中 2 组基因型频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡,表明本研究对群体基因频率的估计较为可靠,能够代表各自群体。

本研究显示,STR 基因座 D2S1338 和 D19S433 在主、被动攻击行为群体中分布差异有统计学意义,推测 D2S1338 和 D19S433 基因座可能与攻击行为的发生有关。经单因素分析,发现在攻击行为群体中携带 D2S1338 基因座等位基因 18.2 及基因型 18.2-19 和 D19S433 基因座基因型 14.2-16 的个体更容易发生主动攻击行为,而携带 D19S433 基因座等位基因 16.2 的个体更容易发生被动攻击行为。杨春等<sup>[11]</sup>采用病例对照的方法研究了 STR 基因座(包含 D2S1338 与 D19S433)与冲动暴力(被动攻击)行为的关系,发现 THO1 及 TPOX 基因座的多态性与冲动暴力行为存在关联,THO1 基因座等位基因 10、TPOX 基因座等位基因 11 与冲动暴力行为的发生有关。其研究并未发现 D2S1338 与 D19S433 基因座与被动攻击行为的发生存在关联,本研究也未发现 THO1 与 TPOX 基因座基因频率在主、被动攻击行为群体中分布存在差异。表明主、被动攻击行为的发生具有不同的遗传学基础,研究时应分别进行。另外,本研究中 D2S1338 与 D19S433 之外的 13 个 STR 基因座的基因频率在主、被动攻击行为群体中的分布没有差异,其确定的研究结论还需要更多研究数据的支持。

本研究样本例数有限,其结论需要更多的研究数据进一步印证。同时,本研究仅对比了男性 15 个 STR 基因座基因频率在主、被动攻击行为群体分布的差异,其在女性群体的结果还有待研究。进一步的研究将在增加研究样本的基础上,对人类染色体 2q35-37.1、19q12-13.1 区域进行高密度遗传标记精细定位,进而筛查出主、被动攻击行为发生存在差异的遗传因素。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] Cassie K M. A multilevel analysis of aggressive behaviors among nursing home residents[J]. *J Gerontol Soc Work*,2012,55:708-720.

[2] 乔屹,谢斌,张明岛. 冲动-预谋性攻击行为量表中文版的信效度检验[J]. *中华行为医学科学与脑科学杂志*,2009,18:366-368.

[3] Conner K R, Houston R J, Sworts L M, Meldrum S. Reliability of the Impulsive-Premeditated Aggression Scale (IPAS) in treated opiate-dependent individuals[J]. *Ad-*

*dict Behav*,2007,32:655-659.

[4] Coccaro E F. What is the nature of serotonergic abnormalities in human aggression? [J]. *Biol Psychiatry*, 2012,72:980-981.

[5] Apter A, Gothelf D, Orbach I, Weizman R, Ratzoni G, Har-even D, et al. Correlation of suicidal and violent behavior in different diagnostic categories in hospitalized adolescent patient[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*,1995,34:912-918.

[6] Gavazaj F Q, Mikerezi I I, Morina V H, Cakaj F A, Maloku E B, Gavazaj B B, et al. Optimization of DNA concentration to amplify short tandem repeats of human genomic DNA[J]. *Bosn J Basic Med Sci*,2012,12:236-239.

[7] Schneider P M. Basic issues in forensic DNA typing[J]. *Forensic Sci Int*,1997,88:17-22.

[8] Goldstein D B, Hirschhorn J N. In genetic control of disease, does "race" matter? [J]. *Nat Genet*,2004,36:1243-1244.

[9] Phillips M S, Lawrence R, Sachidanandam R, Morris A P, Balding D J, Donaldson M A, et al. Chromosome-wide distribution of haplotype blocks and the role of recombination hot spots[J]. *Nat Genet*,2003,33:382-387.

[10] Yunis E J, Larsen C E, Fernandez-Viña M, Awdeh Z L, Romero T, Hansen J A, et al. Inheritable variable sizes of DNA stretches in the human MHC: conserved extended haplotypes and their fragments or blocks[J]. *Tissue Antigens*,2003,62:1-20.

[11] 杨春,巴华杰,高志勤,赵汉清,余海鹰,施建安,等. 短串联重复序列基因座与冲动暴力行为的关联研究[J]. *中华精神科杂志*,2012,45:85-88.

[12] Phillips K, McCallum N, Welch L. A comparison of methods for forensic DNA extraction; Chelex-100<sup>®</sup> and the QIAGEN DNA Investigator Kit (manual and automated)[J]. *Forensic Sci Int Genet*,2012,6:282-285.

[13] Manuck S B, Flory J D, Ferrell R E, Mann J J, Muldoon M F. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-a gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity[J]. *Psychiatry Res*,2000,95:9-23.

[14] Aluja A, García L F, Blanch A, Fibla J. Association of androgen receptor gene, CAG and GGN repeat length polymorphism and impulsive-disinhibited personality traits in inmates; the role of short-long haplotype[J]. *Psychiatr Genet*,2011,21:229-239.

[15] Vevera J, Stopkova R, Bes M, Albrecht T, Papezova H, Zukov I, et al. COMT polymorphisms in impulsively violent offenders with antisocial personality disorder[J]. *Neuro Endocrinol Lett*,2009,30:753-756.

[本文编辑] 尹茶