

依据共有等位基因数判别叔侄关系

章雅清^{1,2}, 陆惠玲^{2*}, 陈维红², 吴鸿彬², 张敏红²

(1. 海南省血液中心法医物证司法鉴定所, 海南 海口 570311; 2. 中山大学中山医学院法医物证教研室, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】建立基于共有等位基因数(A)的典型判别函数,并探讨其在叔侄鉴定中的应用。【方法】根据119对叔侄、119对无关个体的15个STR基因座的分型结果,计算每对个体的共有等位基因数(A)和叔侄指数(AI),进行统计学处理。【结果】共有等位基因数(A)在叔侄对和无关个体对中均符合正态分布。采用共有等位基因数(A)建立的典型判别函数 $\hat{Y} = 0.437A - 5.268$,判别叔侄和无关个体的平均准确率为80.7%;采用 $\lg AI$ 建立的典型判别函数 $\hat{Y} = 1.021 \lg AI + 0.051$,平均准确率为82.8%,两者判别结果无统计学差异($P > 0.05$)。【结论】依据共有等位基因数建立的典型判别函数的判别效能与ITO法相近,且计算简便、易于掌握,可以应用于叔侄关系鉴定。

关键词: 法医遗传学;叔侄关系;等位基因数;判别分析;ITO法

中图分类号: R893

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2012)06-0852-04

Application of the Number of Shared Allele in Avuncular Relationship Identification

ZHANG Ya-qing^{1,2}, LU Hui-ling^{2*}, CHEN Wei-hong², WU Hong-bin², ZHANG Min-hong²

(1. Institute of Forensic Biology, Blood Center, Haikou 570311, China; 2. Department of Forensic Biology, Zhongshan Medical College, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract:【Objective】To investigate the application of canonical discriminant function based on the number of shared allele in avuncular relationship identification. 【Methods】A total of 119 pairs of avuncular group and 119 pairs of unrelated individuals were genotyped in 15 STR loci. The number of shared allele and avuncular index were calculated, and statistical calculation was carried out. 【Results】The distribution of A in avuncular relationship pair group and unrelated individual pair group were in accord with normal distribution. Canonical discriminant function based on the A was $\hat{Y} = 0.437A - 5.268$, and the average correct percentage was 80.7%. Canonical discriminant function based on the $\lg AI$ was $\hat{Y} = 1.021 \lg AI + 0.051$, and the average correct percentage was 82.8%. There was no statistically significant difference between the Canonical discriminant function and ITO method ($P > 0.05$). 【Conclusion】The power of Canonical discriminant function is similar with that of ITO method. Canonical discriminant function can be used in avuncular relationship identification.

Key words: forensic genetics; avuncular relationship; alleles; discriminant analysis; ITO method

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(6): 852-855]

在一些移民、遗产继承、事故受害者鉴定、入户等案例中,需要对叔侄关系进行鉴定^[1]。在叔侄关系鉴定中,Y-STR能提供排除信息,但不能提供认定信息。检测常染色体STR基因座能提供确定叔侄关系的信息。钱水等^[2]根据20对叔侄及20对无关个体29个常染色体STR基因座分型结果,用ITO法^[3]判别叔侄关系。ITO法是一种经典的判别叔侄关系的方法,但该方法计算过程耗时、较难掌握,并需要掌握各基因座等位基因频率^[4]。本研

究通过分析119对叔侄及119对无关个体的15个STR基因座的分型结果,以共有等位基因数(A)为判别因子建立了鉴定叔侄关系的典型判别函数,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 样本

119对已知叔侄和119对无关个体样本均来

收稿日期: 2012-05-21

基金项目: 国家自然科学基金(30471933)

作者简介: 章雅清, 硕士, E-mail: mwfandmwf@sina.com; * 通信作者: 陆惠玲, 教授, 硕士生导师, E-mail: luhl@mail.sysu.edu.cn

自中山大学法医鉴定中心日常检案积累及家系调查采集, 无关个体组为 238 例无亲缘关系的个体两两随机组合。

1.2 STR 基因型分型

Chelex-100 法提取样本 DNA, 按 Promega 公司 PowerPlex™ 16 体系试剂盒说明书扩增 D3S1358、TH01、D21S11、D18S51、PentaE、vWA、D8S1179、TPOX、FGA、D5S818、D13S317、D7S820、D16S539、CSF1PO 和 PentaD 共 15 个常染色体 STR 基因座, 扩增产物通过 ABI 3100 DNA 测序仪电泳, 采用 GeneMapper v3.2 软件进行 STR 分型。

1.3 统计共有等位基因数

分别整理 2 组配对个体的分型结果, 计算每对配对个体 15 个 STR 基因座共有等位基因数(A)。

1.4 ITO 法计算叔侄关系指数

根据文献[5]报道的各基因座等位基因频率资料, 以 ITO 法计算 2 组样本的叔侄关系指数(avuncular index, AI), 并计算其 lg AI 值。

1.5 统计学处理

根据两组配对个体之间的共有等位基因数及 lg AI 值, 建立叔侄—无关个体典型判别函数。描述性统计、典型判别函数法、两组均数的 *t* 检验、ROC 曲线^[6-7]绘制采用 SPSS 17.0 分析软件; 曲线拟合^[8]采用 Graphpad Prism 5.0 软件包。

2 结 果

2.1 共有等位基因数在两组人群中的分布

2 组配对个体共有等位基因数统计结果见表 1。119 对无关个体共有等位基因数为 4~16 个, 平均为 10 个; 119 对叔侄共有等位基因数为 9~20 个, 平均为 14 个。共有等位基因数在 2 组人群中的频率分布呈正态分布(图 1)。

采用 *t* 检验对无关个体对和叔侄对的共有等位基因数进行比较, 结果显示平均共有等位基因数在两组人群中的分布差异有统计学意义 ($|t| = 13.27, P < 0.001$)。

2.2 ITO 法的计算结果

119 对叔侄 15 个 STR 基因座的 AI 最大值为 3.12×10^4 , 最小值为 3.84×10^{-2} ; 119 对无关个体的 AI 最大值为 44.30, 最小值为 6.13×10^{-4} , 2 组个体的叔侄关系指数分布见表 2, lg AI 的频率分

表 1 2 组样本共有等位基因数分布
Table 1 The distribution of shared allele numbers in each group [n(%)]

No. of shared allele	Pair group (n = 119)	
	Unrelated individual	Avuncular
4	1(0.84)	0(0.00)
5	2(1.68)	0(0.00)
6	1(0.84)	0(0.00)
7	7(5.88)	0(0.00)
8	20(16.81)	0(0.00)
9	22(18.49)	1(0.84)
10	17(14.29)	8(6.72)
11	18(15.13)	10(8.40)
12	12(10.08)	8(6.72)
13	9(7.56)	23(19.33)
14	8(6.72)	24(20.17)
15	1(0.84)	16(13.45)
16	1(0.84)	9(7.56)
17	0(0.00)	11(9.24)
18	0(0.00)	6(5.04)
19	0(0.00)	2(1.68)
20	0(0.00)	1(0.84)
$\bar{x} \pm s$	10.08 ± 2.26	14.01 ± 2.31
Total	1199	1667

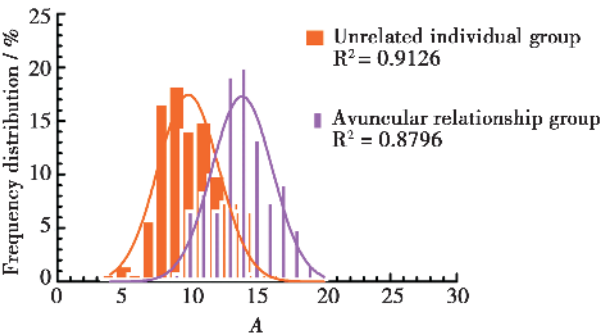


图 1 A 在 2 组人群中的频率分布及拟合所得正态分布曲线
Fig.1 The frequency distribution and fitting normal distribution of A in each group

布呈正态分布(图 2)。采用 *t* 检验对无关个体对和叔侄对的 lg AI 进行比较, 结果显示平均 lg AI 在两组人群中的分布差异有统计学意义 ($|t| = 14.20, P < 0.001$)。

2.3 依据共有等位基因数和 AI 所建立的典型判别函数

分别采用共有等位基因数(A)及 lg AI 作为判别因子建立的典型判别函数见表 3。判别函数的

表 2 叔侄对和无关个体对的 AI 值的分布

Table 2 The distribution of AI in avuncular relationship pair group and unrelated individual pair group (cases)

AI	Pair group(<i>n</i> = 119)	
	Avuncular relationship	Unrelated individual
1999 ~	3	0
19 ~ < 1999	35	1
1 ~ < 19	55	18
0.053 ~ < 1	25	53
< 0.053	1	47

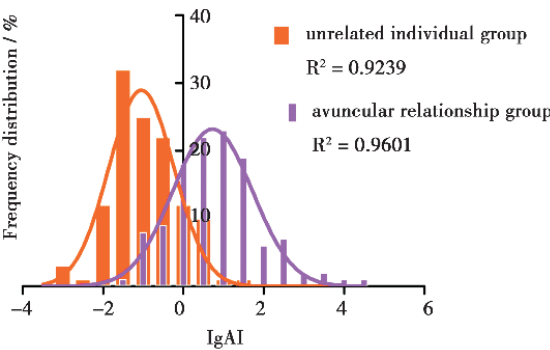


图 2 lg AI 在 2 组人群中的频率分布及拟合所得正态分布曲线

Fig.2 The frequency distribution and fitting normal distribution of lg AI in each group

表 3 依据各判别因子所建立的典型判别函数

Table 3 The discriminant function based on the factors

Factor	Discriminant function	Correct percentage		
		Unrelated individuals	Avunculars relationship	Average
A	$\hat{Y} = 0.437A - 5.268$	84.0%	77.3%	80.7%
lg AI	$\hat{Y} = 1.021 \lg AI + 0.051$	84.0%	81.5%	82.8%

判别准则如下：将判别因子的值代入判别函数计算得出判别函数值(*Y*),判别函数值(*Y*)与分界值(*C*)比较,规定 $Y \leq C$ 时判属其中的一类, $Y > C$ 时判属另一类^[8]。本研究为二类判别,取判别界值为 0; $Y \leq 0$ 判为无关个体, $Y > 0$ 判为叔侄。

2.4 2 种判别因子判别叔侄关系效能的比较

采用 ROC 曲线比较 2 种判别因子判别叔侄关系的效能,见图 3 和表 4。采用 *Z* 检验对判别因子 *A* 和 lg AI 的判别效能进行比较,结果表明两种判别因子的判别效能差异无统计学意义($Z = -$

表 4 2 种判别因子 ROC 曲线下面积

Table 4 The area under the ROC curve of two factors

Factor	AUC	SE	<i>P</i>	Asymptotic 99% CI	
				Lower bound	Up bound
A	0.884	0.021	0.000	0.830	0.937
lg AI	0.910	0.018	0.000	0.863	0.956

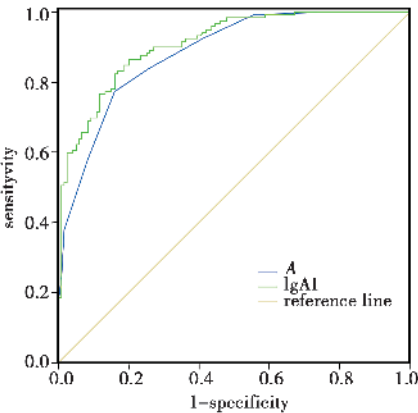


图 3 2 种判别因子的 ROC 曲线

Fig.3 The ROC curve of two factors

0.94, $P > 0.01$)。

3 讨 论

按照孟德尔遗传分离律,同一家系中各种成员间必然有一定的血缘关系^[3]。从概率统计的角度看,叔侄间拥有较多数目的共有等位基因的倾向必然大于无关个体之间。本研究结果显示,共有等位基因数在两组人群中均呈正态分布,两组人群的平均共有等位基因数差异具有统计学意义($P < 0.01$),这是建立基于共有等位基因数的典型判别函数的基础。本研究建立的基于共有等位基因数(*A*)的典型判别函数的平均准确率为 80.7%,基于 lg AI 的典型判别函数的平均准确率为 82.8%,两种方法的平均准确率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.352, P = 0.553$)。基于 *A* 的典型判别函数的叔侄准确率为 77.3%,基于 lg AI 的典型判别函数的叔侄准确率为 81.5%,两种方法的差异无统计学意义($\chi^2 = 0.642, P = 0.423$)。ROC 曲线显示两者曲线下面积 99%可信区间相互重叠,*Z* 检验结果表明判别因子 *A* 和 lg AI 的判别效能差异无统计学意义。

目前,研究亲缘关系的方法主要有两种:一种

是计算共有等位基因数, 也就是 identity-by-state (IBS) 的评估, 另一种是计算亲缘关系指数 (kinship index, KI), 也就是似然率的计算^[9-11]。用 ITO 法计算似然率, 计算繁琐, 较难掌握, 同时还需要掌握各基因座的等位基因频率。本研究采用共有等位基因数法来判别叔侄关系, 本方法简便易掌握, 且不受等位基因频率的影响, 避免了 ITO 法的不足, 在叔侄关系鉴定中有较好的应用价值。但是判别函数也有其局限性^[4], 首先, 判别函数是根据所研究的样本而拟合的, 样本抽样过程中存在的偏倚将影响判别函数的准确性。其次, 判别函数具有检测体系特异性, 本文的判别函数是基于 PowerPlex™ 16 体系的分型结果得出的, 因此仅适于该体系分型的叔侄关系的鉴定, 判别函数的实际应用效果还有待进一步地验证。

致谢: 感谢刘秋玲老师提供部分家系标本。

参考文献:

- [1] Ayres KL. Relatedness testing in subdivided populations [J]. *Forensic Sci Int*, 2000, 114(2): 107-115.
- [2] 钱水, 杨荣芝, 刘伟民, 等. 常染色体 STR 鉴定叔侄关系的应用 [J]. *中国法医学杂志*, 2007, 22(6): 399-400.
- [3] 陆惠玲, 杨庆恩. 用 ITO 法计算两个体间的血缘关系机会 [J]. *中国法医学杂志*, 2002, 17(3): 188-191.
- [4] 陆惠玲, 周科伟, 吕德坚, 等. ITO 法和判别函数法在同胞关系鉴定中的应用 [J]. *法医学杂志*, 2009, 25(2): 118-122.
- [5] 台运春, 陆惠玲, 李海燕, 等. 广东汉族人群 15 个 STR 基因座的遗传多态性 [J]. *广东公安科技*, 2004, 20(4): 17-21.
- [6] 方建新, 赵书民, 李成涛, 等. 依据共有 STR 基因座数判别全同胞关系 [J]. *法医学杂志*, 2009, 25(5): 341-344.
- [7] 赵书民, 李成涛, 张素华, 等. 应用常染色体 STR 基因座共有等位基因数判别全同胞关系 [J]. *法医学杂志*, 2009, 25(4): 267-270.
- [8] 方积乾. 医学统计学与电脑实验 [M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 412-417.
- [9] Fung WK, Carracedo A, Hu YQ. Testing for kinship in a subdivided population [J]. *Forensic Sci Int*, 2003, 135(2): 105-109.
- [10] Ge J, Chakraborty R, Eisenberg A, et al. Comparisons of familial DNA database searching strategies [J]. *J Forensic Sci*, 2011, 56(6): 1448-1456.
- [11] Ge J, Budowle B. Kinship index variations among populations and thresholds for familial searching [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37474.

(编辑 刘清海)

(上接第 840 页 from page 840)

- oropharyngeal cancer: A dosimetric comparison with both intensity-modulated radiation therapy and helical tomotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(4): 1248-1255.
- [15] Doornaert P, Verbakel WF, Bieker M, et al. RapidArc planning and delivery in patients with locally advanced head-and-neck cancer undergoing chemoradiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(2): 429-435.
- [16] Verbakel WF, Cuijpers JP, Hoffmans D, et al. Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head-and-neck cancer: a comparative planning and dosimetric study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(1): 252-259.
- [17] Johnston M, Clifford S, Bromley R, et al. Volumetric-modulated arc therapy in head and neck radiotherapy: A planning comparison using simultaneous integrated boost for nasopharynx and oropharynx carcinoma [J]. *Clin Oncol*, 2011, 23(8): 503-511.
- [18] Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, et al. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oropharynx, hypo-pharynx and larynx: a treatment planning comparison with fixed field IMRT [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 92(1): 111-117.
- [19] Wiezorek T, Brachwitz T, Georg D, et al. Rotational IMRT techniques compared to fixed gantry IMRT and Tomotherapy: multi-institutional planning study for head-and-neck cases [J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6: 20.

(编辑 张恩健)