



人类肤纹遗传研究的回顾

张海国

上海交通大学医学院 上海 200025

编辑提要: 肤纹是可以被直接观察并进行科学地分类描述与鉴别的重要人类体质性状。肤纹特征已经被广泛地用于个体识别并与人类一些遗传异常联系起来。通过简要回顾过去一百多年来肤纹研究中一些遗传学问题的争论与进展, 作者指出, 虽然肤纹的具体遗传机制仍然未能阐明, 但是该领域的研究一直在困难中前进并取得很大进展。特别是最近几年, 通过全基因组基因分型和连锁分析, 在染色体上得到了一些和肤纹特征相关的基因候选区域。此外, 作者还介绍了中国肤纹协作组在对中国各族群肤纹调查上取得的显著成绩。(何云刚, 斯坦福研究所健康科学中心)

关键词: 肤纹; 遗传; 连锁分析; 遗传异常; 双生子研究

Review of the Genetics Studies on Human Dermatoglyphy

ZHANG Haiguo

School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025 China

Editor's summary: Dermatoglyphy is an essential human physical character that could be identified and classified scientifically. Dermatoglyphic patterns have been widely used in individual identification and contributed to diagnosis of some important human genetic disorders. This paper reviewed debates and advances of genetic study for dermatoglyphic patterns. The genetic mechanism is not yet clear today but the study did make progress in the past one hundred years. Recently, with using of whole genome genotyping and linkage analysis, some chromosome regions have been related to human dermatoglyphic patterns. The author also introduced excellent works of Chinese Dermatoglyphics Association. (HE Yungang, Center for Health Sciences, SRI International)

Key words: Dermatoglyphy; Heredity; Linkage analysis; Genetic disorders; Twins study

肤纹是灵长类动物才出现的性状。人类肤纹包括指纹、掌纹和足纹, 是人类外露的生物学性状。肤纹有“每人各异, 终生稳定”特点, 因此在个体鉴别、公安刑侦、群体遗传等方面具有很重要的作用[1,2]。大约从1890年开始, 当指纹的分类问题得到解决后, 指纹很快在警察系统得到认同和推广应用。此外, 人们除了应用指纹技术, 还想到了指纹的遗传方式问题。

一、指纹(肤纹)是否遗传

关于指纹(肤纹)是否遗传的问题在 100 多年前有过争辩, 有截然不同的“遗传论”和“非遗传论”二种主张, 而且“非遗传论”的论点占据了主流地位。

1892 年 Francis Galton (1822-1916) 对于当时对肤纹遗传模式的各种看法做了评论 [3]: 有些人认为指纹的花纹特征很明显是通过家系传递遗传的; 而有些人的看法与此相反——指纹特征不是遗传的。在 Galton 时代

以及后来的数年里不少人都怀疑指纹性状是通过遗传而在亲子间传递的。Forgeot 于 1892 年强调: 甚至在 3 代的家系中都没有证据证明(指纹)是遗传的。Locard 和 Senet 同于 1906 年报告了各有几代人组成的几个家系, 二人都否定了决定指纹花样的遗传规律。Stockis 于 1908 年断言“指纹遗传的念想是荒诞的神话(myth)”。但是, 在当时还是有些人(专家)发现指纹遗传的事实, 对权威观点产生怀疑, 假如指纹受遗传控制, 相同的指纹花样可以在亲代到子代传递。然而, 这些不同的观点受到忽视。

虽然 Mendel(1822-1884)的豌豆杂交实验论文发表在 1865 年, 但是在长达 35 年的时间里被人忘记, 直到 1900 年才被重新“发现”。1903 年 Farabee 研究短指(趾), 发现这是显性性状。从而短指(趾)成为人类显性遗传的第一个例子。虽然 100 年前, Mendel 遗传规律还没有在肤纹专家中得到“普及”, 有许多肤纹学专家并不知道 Mendel 做出的遗传发现,

表 1 Elderton E.M.1920 年总结的指纹的亲代婚配型和子代表型的关系

Tab.1 Association between parent phenotypes and yielding phenotypes of fingerprints concluded by Elderton E.M. in 1920

遗传方式	亲代婚配型		子代表型
	Neither(不是下例婚配)	Nor(也不是下例婚配)	
a	arch×arch	arch×composite	whorls
b	whorl×whorl	whorl×composite	Archs
下例婚配			
c	arch×loop, arch×whorl, whorl×loop, composite×loop, loop×loop		所有类型
d	composite×composite		无有 arch

收稿日期: 2007 年 10 月 10 日 修回日期: 2007 年 10 月 17 日 联系人: 张海国 zhanghaiguo2002@yahoo.com.cn

表 2 Grüneberg 1928 年提出的指纹基因型和表型的对应关系

Tab.2 The correspondence principles between genotypes and phenotypes of fingerprints suggested by Grüneberg in 1928

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
基因型	XXYY	XXYy	XXyy	XxYY	XxYy	Xxyy	xxYY	xxYy	xxyy
指纹	loop	whorl	whorl	loop	loop	whorl	loop	loop	Arch

有的专家还是进行了指纹遗传方式的研究。Elderton (1920) 在实验中, 把左右食指分别观察统计, 得到 650 名亲代和子代的指纹表型。他发现遗传方式可分为 a、b、c 和 d 4 种, 见表 1。

Grüneberg 于 1928 年提出了指纹双因子的遗传假说。这二对因子表示为 $XX(xx)$ 和 $YY(yy)$, 可以有 9 种基因型组合(表 2)。Grüneberg 把他的观察解释为: Y 因子强于 X , YY 因子强于 XX , XX 因子强于 Y , 假如一对显性因子缺失则另一对可表达, 假如显性因子都缺失则表现为双隐性的弓型指纹。Hardy(1908)和 Weinberg(1909)的遗传假设(Hardy-Weinberg 平衡)的检验没有在 Grüneberg 的指纹遗传方式研究中得到应用, 是为可惜。

Essen-Moller 于 1937 年在双生子中调查了斗指纹共同出现的频率(双生子对都无斗、都有一枚斗或都多枚斗)。他发现该频率在异卵双生子对是 65.8%, 而在同卵双生子对上升为 85.7%。Böhmer 和 Harren 于 1939 年研究了 100 个家庭的 436 个孩子的指纹后, 曾强调指出了指纹花纹的类型在同胞中有很大的变异性。他们对指纹变异性的观察, 明确地提出指纹是不遗传的。但是在他们的进一步评论和公布的数据表却显示了指纹具有遗传性(表 3)。表 3 内的 W_{3-10} 和 W_{0-2} 将个体在双手有斗指纹 3 到 10 枚的个体分为一组, 有斗指纹 0 到 2 枚的个体分为另一组。

表 3 Böhmer K. 和 Harren F. 1939 年归纳的指纹亲代婚配型和子代的表型对应关系

Tab.3 Association between the parent phenotypes and yielding phenotypes of fingerprints concluded by Böhmer K. & Harren F. in 1939

亲代婚配类型	子代表型	
	W_{3-10}	W_{0-2}
	10	0-2
1 $W_{3-10} \times$	57	15
6 W_{3-10}		
4 $W_{3-10} \times$	76	10
2 W_{0-2}		0
4 $W_{0-2} \times$	41	14
2 W_{0-2}		7

Böhmer 和 Harren 在自己的观察研究中, 面对指纹的遗传现象, 还是有很大的疑虑。在他们的观察中斗指纹表现出强烈的遗传倾向, 这与许多学者的观点相同, 且个体斗指纹有消减因素。

在以后较长的时期里, 肤纹专家们做了肤纹的其他性状的遗传方式的研究, 如手指

间区花纹、手鱼际花纹等的调查, 希望在一对基因或二对基因的自由组合的方式中找到合理的遗传解释, 但是都没有得到满意的结果, 于是提出了指纹(肤纹)是多基因遗传的理想。

二、指纹(肤纹)是遗传的

肤纹学家通过长达 30 多年的不懈努力, 试图了解指纹(肤纹)的遗传规律。尽管有大量的证据表明肤纹特征在亲子之间有较强的传承关系, 但离完全解答遗传关系还有很大距离, 还存有不少疑问, 不足以信服众人, 连研究者自己有时也不能心悦诚服。

从 100 年前的指纹特征是否有上下代遗传联系的争论, 到上世纪 40-50 年代的指纹(肤纹)是多基因遗传的设想的提出, 对指纹(肤纹)的是否遗传的问题算是有了比较一致的认识。用多基因遗传解释指纹(肤纹)的遗传规律问题, 从而掩盖了在探讨中的暂时无法解释难题。毕竟, 指纹(肤纹)是否遗传问题这一问题, 已经有了明确的答案——指纹是遗传的。而“怎样遗传的”是在解决了前题(是否遗传)后提出的另一个后续问题。

指纹(肤纹)多基因学说的提出, 实际上是“遗传论”在该领域的学术地位上的一次翻盘, 是“遗传论”的胜利, “非遗传论”的失守。可是没有让“遗传论”学者高兴多久, 指纹(肤纹)遗传研究进入更猛烈的旋涡。有人说: 多基因遗传是“遗传论”的垃圾箱, 是所有遗传困难问题的最后推托。但是, Cummins(1936)发现了 Down's 综合症患者的肤纹的异常, 从而使原本指纹研究的主流从探索指纹遗传方式的研究, 变成指纹与疾病(遗传病)相关性的研究[3]。

在上世纪 50 年代, 对人类染色体的认识有了突破性发展。在人类遗传性疾病——染色体疾病研究中附带进行了肤纹检查, 发现人类染色体疾病患者的肤纹有其独特的组合形态。后来, Reed 发明了针对 Down's 综合症的诊断列线图(dermatoglyphics nomogram) [4]。指纹(肤纹)对 Down's 的辅助诊断的作用显著, 在 OMIM#190685 有所记述。诊断列线图不仅提高了肤纹对 Down's 的辅助作用的诊断率, 还引起人们的进一步的遐想。指纹(肤纹)在 21 染色体三体患者有异常, 那么指纹(肤纹)是否与第 21 号(或 22 号)染色体有

连锁?在什么区段?21号染色体是3条时指纹(肤纹)有变化,可能是在21号染色体上有指纹决定的相关基因位点,三条染色体有不协调的互相干扰。而22号染色体的异常,为何也有肤纹异常?似乎在22号染色体上也有肤纹的基因位点。染色体是稳定遗传的,肤纹也是遗传的。在单纯的对肤纹的遗传规律研究陷入低潮的时候,肤纹研究通过将自己捆绑在染色体研究上从而得到了推进。在指纹遗传研究不果的情况下,更多的与染色体异常有关的肤纹研究大量出现。

上世纪60、70年代中又发现Turner's综合症患者的性染色体为XO,当性染色体X缺少一条时,肤纹有异常;Klinefelter's综合征患者的性染色体是XXY或XXXY,性染色体多了一条或二条X,肤纹也有异常;肤纹的基因位点有可能存在于在性染色体上吗?

因为当时几乎所有的染色体异常的遗传病患者的肤纹都得到检查,证明一些肤纹性状与染色体的异常有密切相关。但进行的多是肤纹的单因子(单个性状)和染色体异常的相关分析,虽然会有显著相关的指标,有 $p < 0.05$ 或 $p < 0.01$,但在临床上连辅助诊断要求都达不到,更遑论指纹的基因位点等问题的研究。利用人类已知的基因位点位置及其性状,再与肤纹的某一性状作关联分析,是此时期研究肤纹遗传的主要思路。

1976年美国肤纹学会(American Dermatoglyphics Association, ADA)主席Blanka Schaumann和他的同事Milton Alter合作的“Dermatoglyphics in Medical Disorders”著作问世,在书中总结了当时所有的染色体异常和肤纹的关系[5]。对于肤纹学界最关心的肤纹遗传问题,Schaumann指出:当前有许多证据表明肤纹是多基因遗传的性状,个别基因的贡献会有叠加效应。他还说:目前对肤纹遗传基因分析存在的许多限制是由于对一些肤纹数量性状的不确定的描述。改进肤纹分类和更精确的对肤纹性状的描述在肤纹发育的遗传基因研究方面有很重要作用。Schaumann提到的“改进肤纹分类”的设想,将动摇100年来肤纹的经典分类,因为按照人们熟知的肤纹类型的知识在肤纹学进程中起到了基础和奠基的作用,可是在探索肤纹遗传的研究中又成为不可逾越的鸿沟。

上世纪快结束的近20年里(1980-2000),肤纹研究进入低潮期。美国肤纹学会,曾经的世界肤纹研究的领军者,在肤纹遗传的研究中艰难前进,有时连一年3-4期的学会内

部通讯(newsletter)也出不周全,学术活动和研究萎缩。盖因肤纹遗传研究没有进展、成效不大,各国官方对肤纹项目的资助由多到少,最后完全取消。在中国,科学研究资金的管理机构甚至取消了肤纹研究在科研目录上的地位。

中国肤纹学研究协作组(Chinese Dermatoglyphics Association, CDA)成立后,把民族肤纹调查研究当作首要的工作,没有花很大的力气在肤纹遗传问题上作研究[6]。在这个时期里完成了中国56个民族的肤纹调查研究,成为世界上首个完成对国内所有民族的肤纹调查的国家。民族肤纹参数的积累,对肤纹的遗传现象的揭示有很多帮助[7-9]。56个民族的150多个群体的肤纹参数,在左右对应部位的花纹分布、一手五指或双手十指的指纹花纹分布、特定花纹在特殊手指的占位等都表现出显著地非随机分布的结果。民族肤纹学的研究虽然没有直接进入肤纹遗传机制的研究领域,但民族肤纹学的结果提示遗传机制在肤纹形态上的支配和控制作用。

肤纹性状是遗传的,进行肤纹遗传研究的资金越来越枯竭。要探讨肤纹如何遗传,还要解决很多困难。

三、指纹(肤纹)如何遗传

近几年里,肤纹研究的处境有所回升,各国科学家为肤纹遗传机制的研究花了不少力气。肤纹是多基因遗传,相关基因在哪里?肤纹是显性还是隐性遗传,是属单基因遗传,有主基因效应,主基因在什么地方?有不少对肤纹遗传有兴趣的专家在研究双生子行为、生物性状等时,附带进行肤纹资料的收集。也得到了很不错的成绩。

2003年,复旦大学生命科学院李辉博士等在人类手指间区花纹的遗传研究上得到有重要意义的结果[10]。他把指间III&IV区花纹(Interdigital Patterns, IDP)从有或无的二种状态,分解为5类19种形状,从而能在101个核心家庭的135个子代个体中以常染色体显性遗传对该指间区花纹作出解释。用304个STR位点为标记,通过对包含223个体的多个家系进行全基因组扫描,有参连锁分析发现LOD值多在小于1和负数之间,仅有D7S821位点处为1.43,显著性水平为0.05。D7S821两侧是临近的D7S2204(90.95cM)和D7S1799(113.92cM)标记,7q33成为IDP相关基因位置的第一个候选区域。该研究开创性在于突破了100年来把指间区花纹分为真实花纹和非真实花纹二类的经典方法,并利用全基因组扫描技术和连锁分析

作为肤纹基因研究的最新策略。

STR 标记做全基因组扫描, 可以为多基因研究找相关基因, 也可为显性遗传或隐性遗传的单基因遗传找基因或主基因。利用 STR 标记做全基因组扫描, 我们不用再过多拘泥于对肤纹是多基因遗传还是单基因遗传问题的争论, 只要肤纹是遗传就可以了。

美国著名肤纹专家 Reed 2006 年发表的论文, 用了 2484 对双生子弓指纹为材料。这种在人群中只有 4.3% 的稀少指纹, 有 91% 的遗传度, 表现出常染色体显性(AD)遗传的特点[11]。

2007 年印度 Chintamani 等在研究 60 位确诊乳腺癌患者的指纹, 发现患者有 6 枚或更多的斗指纹, 在右环指和右小指的斗指纹显著增加[12]。通过对指纹的调查, 对乳腺癌高危人群的检查有很好作用。因为乳腺癌的易感基因研究比较深入, 有很多的线索可以提供较具体的基因位点。把指纹与乳腺癌做关联, 也是一条借助他力的好途径。可是目前按这条道路走下去的人还很少。

分析乳腺癌基因和指纹关系, 可以发现许多问题。乳腺癌患者有 6 枚或更多的斗指纹, 在右环指和右小指的斗指纹显著增加, 斗指纹与乳腺癌有关, 但是乳腺癌基因 P53 在 17p13.1、还有致乳腺癌的 *INT2* 基因在 11q13、*NEU* 基因在 17q11.2-q12、*BRCA1* 基因在 17q21、*BRCA2* 基因在 13q12-13 等。斗指纹基因和乳腺癌基因是否紧密连锁? 乳腺癌基因对斗指纹是否有作用? 这样多的基因都对指纹起作用? 还是一个主要基因起作用? 是否有协调作用? 这些问题有待进一步的研究才会有答案。

2007 年 Medland 等对人类总指纹嵴数(total finger ridge count, TFRC)做了研究[13]。TFRC 被认为是最具遗传性的复杂性状之一, 在数量遗传分析中被认为是典型的人类多基因性状。Medland 等调查了 922 个核心家系的 2114 个体, 在全基因组连锁扫描中, 对总指纹嵴数(TFRC)的单元连锁、对各指纹嵴数(FRC)的多元连锁都进行了分析。多元分析在 1q42.2 发现了最强的单元连锁(Lod=2.04, $p=0.002$, 全基因组 $p=0.29$); 在 5q14.1 得到了显著的连锁信号(Lod=3.34, $p=0.00025$), 主要为环指、食指和中指的连锁。Medland 等认为, 单元和多元结果的组合比仅用单元分析更具信息量。数量性状位点因子分布的格局被发现与发育区域一致, 总指纹嵴数所隐含的简单多效模式并不足以描述各个手指嵴数之间的相互关系。

上述专家所做的肤纹基因研究, 找到的

位点是 IDP 基因被定位在 7q33, TFRC 基因在 1q42.2, 而 FRC 基因在 5q14.1。毫无疑问, 以后会有更多的与指纹(肤纹)有关的基因发现, 在许多基因中厘清头绪可能是更加麻烦的事情, 多多并不益善。

STR 标记做全基因组扫描的不足是定位较粗, 得到的候选区域很大, 后续工作很多, 价格不菲。假如资金雄厚, 用基因芯片技术将是目前最有效的方法和手段, Affymetrix 的人类全基因组单核苷酸多态性芯片的 6.0 版本有超过 90 万遗传变异标记(位点)的检验能力, 99% 以上的复盖率和重复水准, 具有惊人的效率。相信随着基因芯片技术的发展, 芯片单位价格能与计算机一样有周期规律性下降的速度, 基因芯片的应用会在肤纹遗传的研究上有很大的作为。

网络资源

DOWN SYNDROME description in OMIM:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=190685>

参考文献

1. 张海国(2006)人类肤纹学.上海:上海交通大学出版社,10-31.
Zhang H (2006) Human Dermatoglyphics. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University Press.
2. 张海国(2002)中国民族肤纹学.福州:福建科学技术出版社,12-31
Zhang H (2002) Nationality Dermatoglyphics in China. Fuzhou: Fujian Science Press.
3. Cummins H, Midlo C (1943) Finger Print, Palms and Soles. New York: Dover Publications, 50-100.
4. Reed TE, Borgaonkar DS, Conneally PM, Nance WE, Christian JC (1970) Dermatoglyphics nomogram for the diagnosis of Down's syndrome. J Pediatr, 77:1024-1032.
5. Schaumann B, Alter M(1976) Dermatoglyphics in medical disorders. New York: Springer-Verlag.
6. 郭汉璧(1991)人类皮纹学研究观察的标准项目.遗传,13(1):38.
Guo H (1991) Standard variables of the research of human dermatoglyphics. Hereditas (Beijing), 13: 38.
7. Zhang H, Ding M, Jiao Y, Wang X, Yan Z, Jin G, Meng X, Bai C, Lu Z, Chen R (1998) A dermatoglyphic study of the Chinese population III. Dermatoglyphics cluster of fifty-two nationalities in China. Acta Genetica Sinica, 25: 241-251.
8. Chen YF, Zhang H, Lai CH, Lu Z, Wang Z (2007) A dermatoglyphic study of the Kavalan aboriginal population of Taiwan. Sci China C Life Sci, 50: 135-139.
9. 陈尧峰,张海国,赖俊宏,陆振虞,王铸钢(2006)台湾原住民噶玛兰人肤纹学研究.中国科学 C 辑 - 生命科学,2006,36(5):476-480.
Chen YF, Zhang H, Lai CH, Lu Z, Wang Z (2006) A dermatoglyphic study of the Kavalan aboriginal population of Taiwan. Sci China C Life Sci (in Chinese), 36: 476-480.
10. Li H, Zhang HG, Jin L, Lu DR (2003) Evolution Heredity and Gene-Localization of Interdigital Patterns. J Genet Mol Biol, 14: 252-261.
11. Reed T, Viken RJ, Rinehart SA (2006) High heritability of fingertip arch patterns in twin-pairs. Am J Med Genet A, 140:263-271.
12. Chintamani , Khandelwal R, Mittal A, Saijanani S, Tuteja A, Bansal A, Bhatnagar D, Saxena S (2007) Qualitative and quantitative dermatoglyphic traits in patients with breast cancer: a prospective clinical study. BMC Cancer. 7:44.
13. Medland SE, Loesch DZ, Mdzewski B, Zhu G, Montgomery GW, Martin NG (2007) Linkage analysis of a model quantitative trait in humans: finger ridge count shows significant multivariate linkage to 5q14.1. PLoS Genet. 3:1736-1744.