

· 研究综述 ·

## 智力相关基因的遗传多态性研究\*

陆丽萍<sup>①②</sup> 施建农<sup>①</sup>

【关键词】 智力；基因；单核苷酸多态性 (SNP)

中图分类号：B848.5、Q349.5 文献标识码：A 文章编号：1000-6729 (2008) 009-0694-03

作为预测人们未来学业以及职业成就的重要指标之一，智力以其复杂性和复合性成为人们关注的焦点。虽然当前关于智力的定义仍未达成共识，但大多数研究者认同：智力不是一个单一的数量或概念，它包含着一组相对独立的认知能力。卡特尔在承认智力多元化的基础上，将智力划分为流体智力和晶体智力两大类。晶体智力是通过掌握社会文化经验而获得的智力，而流体智力相对不受社会文化经验影响，是在信息处理和解决问题过程中表现出来的能力<sup>[1]</sup>。因流体智力决定着个人禀赋，且涉及了与基本心理过程有关的多种能力，如推理、记忆、观察力、空间能力、加工速度等，故目前国内外的智力测验主要围绕它展开，而智力测验的本质就是通过考察认知能力的外在表现来测量内在的智力因素。因此，认知活动是智力的外在表现，是流体智力测量的依据，且单个认知活动只反映智力的某一或某些维度。

自 Bouchard 等人 1990 年开展的双生子研究证实了智力的高遗传性<sup>[2]</sup>以来，人们开始将注意力转向智力的行为遗传学 (behavior genetics) 研究，此类研究中目前做得最多也相对最为成功的，是探究智力相关基因的遗传多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 研究。任何行为都是受基因制约的复杂生物过程，因此探究行为的分子遗传机制不仅能解释行为形成与发展的内在基础，还能为预防和治疗导致行为变异的遗传疾病提供理论支持。智力相关基因的探索性研究所采用的 PCR (聚合酶链式反应) 技术和 QTL (数量性状位点) 研究，开拓了智力研究的新纪元，也从根本上挑战传统的神经生物学、医学、行为学和心理学研究的方向，使得对智力的基因定位及基因分型成为可能。

## 1 智力的基因定位

本文以智力相关基因所定位的不同系统为主线，介绍智力相关基因单核苷酸多态性研究的最新进展。

## 1.1 多巴胺系统 (dopamine system)

多巴胺系统与智力高相关，多巴胺基因也以其多效性作用成为研究智力遗传机制的首选基因。儿茶酚-O-转甲基酶 (COMT) 基因已被不同的研究报道与注意、工作记忆等与智力高相关的任务有关联<sup>[3,5]</sup>。儿茶酚-O-转甲基酶基因上的第 4 外显子的一个 G/A 转换可产生不同活性的等位基因，这种单

核苷酸多态性使得所编码的缬氨酸 (valine, VAL) 变异为氨基酸蛋氨酸 (amino acid methionine, MET)<sup>[6]</sup>。一些研究者发现杂合子 (VAL/MET 基因型) 具有中等程度的儿茶酚-O-转甲基酶活动水平<sup>[7]</sup>。Egan 等人发现 MET/MET 基因型携带者具有更好的工作记忆表现<sup>[8]</sup>。

多巴胺受体基因也可能与智力存在相关。多巴胺 D2 受体基因 (the dopamine D2 receptor gene, DRD2) 多态性 DRD2-Taq IA 位于第 11 对染色体长臂 q22-q23 位点上。Ritchie 和 Noble 发现 A1 等位基因携带者所含的多巴胺受体浓度比 A2 等位基因携带者低 30% - 40%<sup>[9]</sup>。最近研究发现 DRD2-Taq IA 多态性与口头创造力、总体创造力存在相关：A1 等位基因携带者有更好的智力水平<sup>[10]</sup>。

Berman 和 Noble 报告了 DRD2-Taq IA 与视空能力相关<sup>[11]</sup>，Tsai 等人 2002 年以台湾成年女子为被试，发现了 DRD2-Taq IA 多态性和智力之间存在相关<sup>[12]</sup>，然而，由于这两个实验考察的对象不同，结论也截然迥异：Berman 等人认为 A1 等位基因携带者视空能力显著低于 A2 等位基因携带者，即 A2 等位基因为优势基因，而在 Tsai 等人的研究中，A1/A1 携带者比 A2/A2 携带者有更高的智商分数，证明 A1 等位基因为优势基因。

## 1.2.5 - 羟色胺 (5-HT) 系统

一些学者认为 5-HT 系统对智力的作用是通过影响多巴胺系统来实现的。Harvey 发现多巴胺与 5-HT 受体拮抗剂 (serotonin receptor antagonist ziprasidone) 相结合，能显著提高精神分裂症病人的不同智力任务，如情景记忆、注意力、执行性功能和视觉加工速度等的成绩<sup>[13]</sup>。同时，Poyurovsky 等人在对精神分裂症病人的双盲试验研究中发现，5-HT<sub>2a</sub> 受体拮抗剂米安色林 拮抗药 (5-HT<sub>2a</sub> antagonist mianserin) 能提高认知神经任务中的表现<sup>[14]</sup>。Porras 等人研究表明 5-HT 系统能抑制多巴胺的减少，这或许支持了 5-HT 对智力的作用是间接的，是通过调节多巴胺系统的活动来实现的<sup>[15]</sup>。5-HT 系统中目前已知的可能影响认知操作的是色氨酸羟化酶基因 1 (TPH1) 的 A779C 多态 (基因库编号 AC005728)。TPH1 是复合胺通路中的一种生物合成限速酶，它通过将色氨酸转化为 5-HT 来调节 5-HT 的水平。TPH A779 等位基因与图形、口头

\* 国家自然科学基金项目：《智力超常儿童基因分型的初步研究》(编号 30670716)

① 中国科学院发展与教育研究室，北京 100101 ② 中国科学院研究生院，北京 100049 © 通讯作者 Email: shijn@psych.ac.cn

和总体创造力这些重要的认知操作有显著相关<sup>[16]</sup>。

### 1.3 类胆碱神经递质系统 (cholinergic neurotransmitter system)

类胆碱神经递质系统与记忆、注意力以及高级认知加工等智力操作有关。Jones 等人对被试采用视觉 oddball 范式展开研究,发现位于人体第7对染色体上的毒蕈碱型乙酰胆碱受体 (acetylcholine receptor, CHRM2) 基因的连锁与关联能引发脑电的振荡,并且 CHRM2 的连锁和脑电的振荡只在目标刺激条件下共同出现,非目标刺激和新异刺激并不引发脑电活动,从而说明此基因可能影响人的脑活动和智力加工<sup>[17]</sup>。Comings 等人 2003 年在明尼苏达双生子及其家庭研究中采用韦氏成人智力测验修订版进行测验,发现 CHRM2 基因多态性与智力测验成绩显著相关<sup>[18]</sup>。Posthuma 和他的同事通过对 CHRM2 上的三个多核苷酸多态性标签进行基因分型,得出 rs324650 与操作性智力有显著相关<sup>[19]</sup>。而 Danielle M 等人在此结论上加以延伸,发现了 rs8191992 与操作性智力的相关,并且指出 CHRM2 基因更多地涉及视空加工而非口头认知加工<sup>[20]</sup>。

由此看出,色氨酸羟化酶基因 1 上的 A779C 多态在图形、口头、总体创造力上有显著作用。类胆碱功能的神经递质系统与记忆、注意力以及高级认知加工的许多方面有关,其中的毒蕈碱型乙酰胆碱受体基因可能影响脑的高级认知加工和操作性智力。这也可能表明,多巴胺和 5-HT 系统中的基因主要影响流体智力中的注意、工作记忆等认知操作,而类胆碱神经递质系统中的基因则更多地涉及操作性认知加工。

此外,还有一些基因在与智力高相关的认知操作中发挥作用。溶酶体组织蛋白酶 D (cathepsin D, CTSD) 基因<sup>[21]</sup>、丙氨酸 β 合酶 (cystathionine beta-synthase, CBS)<sup>[22]</sup>、肌肉片段同源盒 1 基因 (muscle segment homeobox1, MSX1)<sup>[23-24]</sup> 和琥珀酸盐半醛脱氢酶 (succinate-semialdehyde dehydrogenase, SSADH)<sup>[25]</sup> 都被报道可能与智力相关。然而值得一提的是,胰岛素生长因子 (IGF2R) 基因<sup>[26]</sup>,也曾被发现与认知活动有关,但在采用同样样本的检验性实验中却并未取得一致的结果<sup>[27]</sup>。

### 1.4 智力相关基因研究难度

关于智力遗传的分子基础,虽然已经取得了一定的成果,但是目前的研究中还存在许多实际困难。首先,智力是连续遗传的且易受到环境影响而改变,由于它本身具数量性状遗传的特点,其遗传基础诸如数量性状的基因数目、染色体位置及效应,很难简单地从性状本身的表现分布来确定其基因位点。其次,人体内的基因数量巨大,要从浩瀚的基因海洋中找出与智力相关的基因并确定其具体数目绝非易事,且即便是影响同一行为特质的基因,它们对该行为特质的影响效果也并不相同:它们中的某些基因发挥着较小的作用,而某些基因在较大程度上影响着该行为的发展变化<sup>[28]</sup>。第三,心理学家已经认识到,并不是非单一的某个基因影响或决定着某种行为,行为的发生及其变化是由一系列的基因共同作用和决定的,并且影响某一行为模式的基因也有可能同时作用于另外一种行为模式。如,一个针对 282 个单基因性状紊乱患

者的研究报告,结果发现影响其病症的基因分布很广,包括代谢途径、信号通道、神经元和神经胶质等众多方面和领域<sup>[29]</sup>。由于许多实际困难还有待克服,故对特定行为进行精密的基因定位绝非易事,特别是涉及多个心理构造的智力因素,仍需要不断地探索。

### 2 研究展望

智力相关基因的遗传多态性研究已取得了一定的成绩,然而这类研究本身也存在上述的难度和缺陷,因而如何将遗传学和心理学校好结合起来,仍然是相关研究者要共同进行探索深思的问题。笔者认为,未来此类研究应以验证性探索为主,在严格控制只是具有某种所研究特征的人群的基础上,大致确定与该研究特征可能存在关联的某些基因,针对该基因可能出现的多态性现象展开分析,如发现所研究人群和控制组中可能存在基因多态性与智力的相关,则再进行发散,继续寻找可能与该特征相关的其他染色体或基因。在探寻某特质的相关基因的同时,也需要扩大样本和重复操作,以改变现在许多此类研究结果无法复制的现状。

### 参考文献

- [1] 林崇德. 发展心理学. 杭州: 浙江教育出版社, 2002. 608.
- [2] Bouchard, TJ, Bouchard Jr., DT, Lykken DT, et al. Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart [J]. Science, 1990, 250: 223 - 228.
- [3] Egan, MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia [J]. Proc Natl Acad Sci, 2001, 98 (12): 6917 - 6922.
- [4] Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, et al. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition [J]. Am. J. Psychiatry, 2002, 159: 652 - 654.
- [5] Joobar R, Gauthier J, Lal S, et al. Catechol-O-methyltransferase Val-108/158-Met gene variants associated with performance on the Wisconsin Card Sorting Test [J]. Arch Gen Psychiatry, 2002, 59: 662 - 663.
- [6] Lachman HM, Papolos DF, Saito T, et al. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders [J]. Pharmacogenetics, 1996, 6: 243 - 250.
- [7] Syvanen AC, Tilgmann C, Rinne J, et al. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase (COMT): correlation of genotype with individual variation of S-COMT activity and comparison of the allele frequencies in the normal population and parkinsonian patients in Finland [J]. Pharmacogenetics, 1997, 7: 65 - 71.

- [8] Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98 (12): 6917-6922.
- [9] Ritchie T, Noble EP. Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics [J]. *Neurochem, Res.*, 2003, 28: 73-82.
- [10] Danielle M, Fazil D, John A, et al. Association of CHRM2 with IQ: Converging Evidence for a Gene Influencing Intelligence [J]. *Behav Genet*, 2007, 37 (3): 265-272.
- [12] Tsai SJ, Yu YW, Lin CH, et al. Dopamine D2 receptor and N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit genetic variants and intelligence [J]. *Neuropsychobiology*, 2002, 45 (3): 128-130.
- [13] Harvey PD. Ziprasidone and cognition: the evolving story [J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64 (Suppl. 19): 33-39.
- [14] Poyurovsky M, Koren D, Gonopolsky I, et al. Effect of the 5-HT<sub>2</sub> antagonist mianserin on cognitive dysfunction in chronic schizophrenia patients; an add-on, double-blind placebo-controlled study [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2003, 13 (2): 123-128.
- [15] Porras G, Di Matteo V, Fracasso C, et al. 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C/2B</sub> receptor subtypes modulate dopamine release induced in vivo by amphetamine and morphine in both the rat nucleus accumbens and striatum [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 26: 311-324.
- [16] Reuter M, Roth S, Holve K, et al. Identification of first candidate genes for creativity: A pilot study [J]. *Brain Res*, 2006, 1069 (1): 190-197.
- [17] Jones KA, Porjesz B, Almasy L, et al. Linkage and linkage disequilibrium of evoked EEG oscillations with CHRM2 receptor gene polymorphisms: Implications for human brain dynamics and cognition [J]. *Int J Psychophysiol*, 2004, 53 (2): 75-90.
- [18] Comings DE, Wu S, Rostamkhani M, et al. Role of the cholinergic muscarinic 2 receptor (CHRM2) gene in cognition [J]. *Mol Psychiatry*, 2003, 8 (1): 1-5.
- [19] Posthuma D, Luciano M, de Geus E. J., et al. A genomewide scan for intelligence identified quantitative trait loci on 2q and 6p [J]. *Am J Hum Genet*, 2005, 77: 318-326.
- [20] Danielle M., Fazil D, Kramer AJ, et al. Association of CHRM2 with IQ: Converging Evidence for a Gene Influencing Intelligence [J]. *Behav Genet*, 2007, 37 (2): 265-272.
- [21] Payton A, Holland F, Diggle PJ, et al. Cathepsin D exon 2 polymorphism associated with general intelligence in a healthy older population [J]. *Mol Psychiatry*, 2003, 8: 14-18.
- [22] Barbaux S, Plomin R, Whitehead AS. Polymorphisms of genes controlling homocysteine/folate metabolism and cognitive function [J]. *NeuroReport*, 2000, 11 (5): 1133-1136.
- [23] Fisher PJ, Turic D, McGuffin P, et al. DNA pooling identifies QTLs on chromosome 4 for general cognitive ability in children [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8 (5): 915-922.
- [24] Hill L, Chorney MJ, Lubinski D, et al. A quantitative trait locus not associated with cognitive ability in children: A failure to replicate [J]. *Psychol Sci*, 2002, 13 (6): 561-562.
- [25] Plomin R, Turic DM, Hill L, et al. A functional polymorphism in the succinate semialdehyde dehydrogenase (aldehyde dehydrogenase 5 family, member A1) gene is associated with cognitive ability [J]. *Mol Psychiatry*, 2004, 9: 582-586.
- [26] Chorney MJ, Chorney K, Seese N, et al. A quantitative trait locus associated with cognitive ability in children [J]. *Psychol Sci*, 1998, 9 (3): 159-166.
- [27] Hill L, Chorney MJ, Lubinski D, et al. A quantitative trait locus not associated with cognitive ability in children: A failure to replicate [J]. *Psychol Sci*, 2002, 13 (6): 561-562.
- [28] Clément Y, Lepicard E, Chapouthier G. An animal model for the study of the genetic bases of behavior in men: the multiple marker strains (MMS) [J]. *Eur Psychiatry*, 2001, 16 (4): 246-254.
- [29] Inlow JK, Restifo LL. Molecular and comparative genetics of mental retardation [J]. *Genetics*, 2004, 166 (2): 835-881.

责任编辑: 张卫华

2007-12-24 收稿, 2008-05-19 修回

作者: 陆丽萍, 施建农  
作者单位: 陆丽萍(中国科学院发展与教育研究室, 北京100101;中国科学院研究生院, 北京100049), 施建农(中国科学院发展与教育研究室, 北京, 100101)  
刊名: 中国心理卫生杂志 ISTIC PKU CSSCI  
英文刊名: CHINESE MENTAL HEALTH JOURNAL  
年, 卷(期): 2008, 22(9)  
被引用次数: 1次

## 参考文献(28条)

1. 林崇德 发展心理学 2002
2. Bouchard, TJ; Bouchard Jr, DT; Lykken DT [Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart](#) [外文期刊] 1990
3. Egan MF; Goldberg TE; Kolachana BS [Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia](#) [外文期刊] 2001(12)
4. Malhotra AK; Kestler Lj; Mazzanti C [A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition](#) [外文期刊] 2002
5. Joober R; Gauthier J; Lal S [Catechol-O-methyltransferase Val-108/158-Met gene variants associated with performance on the Wisconsin Card Sorting Test](#) [外文期刊] 2002
6. Lachman HM; Papolos DF; Saito T [Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders](#) [外文期刊] 1996
7. Syvanen AC; Tilgmann C; Rinne J [Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase \(COMT\): correlation of genotype with individual variation of S-COMT activity and comparison of the allele frequencies in the normal population and parkinsonian patients in Finland](#) [外文期刊] 1997
8. Egan MF; Goldberg TE; Kolachana BS [Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia](#) [外文期刊] 2001(12)
9. Ritchie T; Noble EP [Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics](#) [外文期刊] 2003(1)
10. Danielle M; Fazil D; John A [Association of CHRM2 with IQ: Converging Evidence for a Gene Influencing Intelligence](#) [外文期刊] 2007(03)
11. Tsai SJ; Yu YW; Lin CH [Dopamine D2 receptor and N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit genetic variants and intelligence](#) [外文期刊] 2002(03)
12. Harvey PD [Ziprasidone and cognition: the evolving story](#) 2003(z19)
13. Poyurovsky M; Koren D; Gonopolsky I [Effect of the 5-HT 2 antagonist mianserin on cognitive dysfunction in chronic schizophrenia patients: an add-on, double-blind placebo-controlled study](#) [外文期刊] 2003(02)
14. Porras G; Di Matteo V; Fracasso C [5-HT 2A and 5-HT 2C/2B receptor subtypes modulate dopamine release induced in vivo by amphetamine and morphine in both the rat nucleus accumbens and striatum](#) [外文期刊] 2002

15. [Reuter M;Roth S;Holve K Identification of first candidate genes for creativity:A pilot study](#)[外文期刊] 2006(01)
16. [Jones KA;Porjesg B;Almasy L Linkage and linkage disequilibrium of evoked EEG oscillations with CHRM2 receptor gene polymorphisms:Implications for human brain dynamics and cognition](#)[外文期刊] 2004(02)
17. [Comings DE;wu S;Rostamkhani M Role of the cholinergic muscarinic 2 receptor\(CHRM2\)gene in cognition](#)[外文期刊] 2003(01)
18. [PosthumaD;LucianoM;deGemE J A genomewide scan for intelligence identified quantitative trait loci on 2q and 6p](#)[外文期刊] 2005
19. [Danielle M;Fazil D;Kramer AJ Association of CHRM2 with IQ:Converging Evidence for a Gene Influencing Intelligence](#)[外文期刊] 2007(02)
20. [Payton A;Holland F;Diggle PJ Cathepsin D exon 2 polymorphism associated with general intelligence in a healthy older population](#)[外文期刊] 2003(1)
21. [Barbaux S;Plomin R;Whitehead AS Polymorphisms of genes controlling homocysteine/folate metabolism and cognitivefunction](#)[外文期刊] 2000(05)
22. [Fisher PJ;Turic D;McGuffin P DNA pooling identifies QTLs on chromosome 4 for general cognitive ability in children](#)[外文期刊] 1999(05)
23. [Hill L;Chorney Mj;Lubinski D A quantitative trait locus not associated with cognitive ability in children:A failure to replicate](#)[外文期刊] 2002(06)
24. [Homin R;Turie DM;Hill L A functional polymorphism in the succinatesemialdehyde dehydmgense\(aide-hyde dehydrogenase 5 family,member A1\)gene is associated with cognitive ability](#)[外文期刊] 2004(6)
25. [Chomey MJ;Chomey K;Seese N A quantitative trait locus associated with cognitive ability in children](#)[外文期刊] 1998(03)
26. [Hill L;Chomey MJ;Lubinski D A quantitative trait locus not associated with cognitive ability in children:A failure to replicate](#)[外文期刊] 2002(06)
27. [Clment Y;Lepicard E;Chapouthier G An animal model for the study of the genetic bases of behavior in men:the multiple marker strains\(MMS\)](#) 2001(04)
28. [Inlow JK;Restifo LL Molecular and comparative genetics of mental retardation](#)[外文期刊] 2004(02)

#### 本文读者也读过(10条)

1. [张坤. 李其维. Zhang Kun. Li Qiwei 有关智力的遗传研究演进](#)[期刊论文]-[心理科学](#)2005, 28(5)
2. [格兰特·斯蒂恩. 李恭楚 人的智力能否遗传](#)[期刊论文]-[科技文萃](#)2002(6)
3. [童一. 甄宗雷. 卜勇. 刘嘉. Tong Yi. Zhen Zonglei. Bu Yong. Liu Jia 智力的遗传基础及其研究方法](#)[期刊论文]-[前沿科学](#)2008, 2(2)
4. [段振离 智力会遗传?](#)[期刊论文]-[科学与文化](#)2002(6)
5. [美格兰特·斯蒂恩 人的智力能否遗传?](#)[期刊论文]-[科技潮](#)2005(6)
6. [刘凯民 智力缺陷遗传病的“基因-蛋白质”机制与基因治疗](#)[期刊论文]-[宁波教育学院学报](#)2004, 6(1)
7. [许莉. XU Li 智力成果共有, 还是智力成果收益共有——一方智力成果发生之夫妻共有对象探讨](#)[期刊论文]-[河北法学](#)2009, 27(12)

8. [毕瑞明](#), [杨淑青](#). [BI Rui-ming](#), [YANG Shu-qing](#) [一个遗传性智力迟缓家系的分析](#) [期刊论文]-[中国优生与遗传杂志](#) 2007, 15 (4)
9. [佳郡](#) [智力不可遗传——七对诺贝尔奖“父子兵”的证明](#) [期刊论文]-[知识窗](#)2008 (9)
10. [吴超群](#). [WU Chao-qun](#) [遗传与智力发育](#) [期刊论文]-[中国优生优育](#)2008, 14 (2)

#### 引证文献 (2条)

1. [杨荣华](#), [缪绿青](#), [戴家隽](#) [与人类智力、学习记忆有关的基因研究进展](#) [期刊论文]-[交通医学](#) 2010 (6)
2. [杨荣华](#), [缪绿青](#), [戴家隽](#) [与人类智力、学习记忆有关的基因研究进展](#) [期刊论文]-[交通医学](#) 2010 (6)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgxlwszz200809019.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgxlwszz200809019.aspx)