

·综述·

抽动秽语综合征遗传学研究

雷婧^{1,2}, 邓雄¹, 宋治², 邓昊^{1,2*}

(1. 中南大学湘雅三医院医学实验中心, 中国湖南长沙 410013; 2. 中南大学湘雅三医院神经内科 中国湖南长沙 410013)

摘要: 抽动秽语综合征(Gilles de la Tourette's syndrome, GTS, TS)是一种慢性复杂性神经精神障碍, 多起病于儿童期, 以多发性运动性抽动伴不自主发声为主要临床表现, 并伴多种并发症及神经行为障碍。目前已有大量关于TS遗传学研究报道, 但其主要遗传学基础尚未鉴定。在此就抽动秽语综合征的遗传学研究做一介绍。

关键词: 抽动秽语综合征; 神经精神障碍; 遗传学研究

中图分类号: Q39

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2011)01-0075-05

Genetic Research in Gilles de la Tourette's Syndrome

LEI Jing^{1,2}, DENG Xiong¹, SONG Zhi², DENG Hao^{1,2*}

(1. Center of Experimental Medicine, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, Hunan, China; 2. Department of Neurology, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, Hunan, China)

Abstract: Gilles de la Tourette's syndrome(GTS, TS) is a chronic complex neuropsychiatric disorder, which usually develops at childhood with the major symptoms of multiple motor tics and vocal tics, as well as a lot of comorbidities and neurobehavioral disorders. At present, a large number of genetic studies about the Gilles de la Tourette syndrome have reported, but the major genetic factor is not yet clearly identified. Here the known genetic research of Tourette's syndrome is reviewed.

Key words: Gilles de la Tourette's syndrome; neuropsychiatric disorder; genetic research

(Life Science Research, 2011, 15(1): 075~079)

1 背景介绍

抽动秽语综合症(Gilles de la Tourette's syndrome, GTS, TS)是一种慢性复杂性神经精神障碍, 多起病于儿童期, 发病年龄从2~21岁不等, 但以7岁多见^[1]。TS以多发性运动性抽动和不自主发声为主要临床表现, 症状反复发作呈波动性变化, 并在青春期后缓解^[1]。TS是抽动障碍

中症状较重和预后不佳的一种, 其患病率男性多于女性(男女患病率比例约为4:1), 常伴有强迫、多动等行为和情绪障碍。以往流行病学资料报道5~18岁的青少年TS患病率为0.4%~3.8%, 而近年来的大样本(420 312个少年儿童)流行病学调查估计全球TS患病率约1.0%^[1,2]。目前相对较一致的观点认为以下因素可以影响TS的发展: 遗传易感性、围生期危险因素如低出生体

收稿日期: 2010-09-14; 修回日期: 2010-11-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30871351; 30971534); 教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-080563); 湖南省杰出青年基金资助项目(09JJ1005); 教育部留学归国人员科研启动基金资助项目; 中南大学“升华学者计划”特聘教授岗位项目; 湖南省高校科技创新团队项目

作者简介: 雷婧(1985-), 女, 湖南永州人, 硕士研究生, 主要从事神经遗传学研究; 通讯作者: 邓昊(1973-), 男, 湖南长沙人, 中南大学湘雅三医院医学实验中心和神经内科教授, 博士, 主要从事神经遗传学研究, Tel: 0731-88618372, E-mail: denghao0008@hotmail.com.

重和缺氧等、严重的社会压力或应激、反复出现的自身免疫、相关链球菌感染以及药物使用不当等。

尽管遗传模式不明,美国和西欧的多项家系及双生子研究显示遗传因素在TS的传递及外显中起重要作用。TS患者一级家属患病率较正常人群一级家属增加了10~100倍。在双生子研究中,单卵双生共同发病率为77%,而异卵双生的共同发病率是23%。单卵双生之间发病率并非100%也说明了在这一疾病发病机制中还有环境因素及非遗传因素的影响^[3]。早期的分离分析提示遗传模式可能是常染色体显性遗传伴外显不全,随后研究表明有多因素(多基因)背景遗传。1996年Walkup等的家系研究表明TS的遗传模式是以主位点与多因素背景共同作用,而不是严格多基因模式、全单主基因模式或显性隐性主位点共存模式^[4]。在TS表型变异中,除主位点起50%以上的作用外,多因素背景起了高达40%的作用^[4]。家系调查同时也显示TS和慢性抽搐(chronic tic disorder, CT)、强迫症(obsessive-compulsive disorder, OCD)、注意力缺陷多动症(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)遗传相关。TS有多种精神并发症,其中多见的有OCD和ADHD。Walkup等研究的TS患者154名一级家属中,12名(7.8%)为CT(男性多于女性),35名(22.7%)为OCD(男性女性比例相当),而在对照组中仅有4名(6.3%)为OCD^[4]。TS合并OCD或ADHD的现象,一些研究者认为OCD和ADHD是TS症状表现的一种,继发于TS,而其它人认为OCD和ADHD是有别于TS的疾病^[5]。由于TS的临床表型复杂,给研究带来了一定困难。2007年Mathews等通过聚类分析将TS分成两类:复杂型和简单型。提出TS核心表型(core TS phenotype)是由于常见病因引起(如主基因),而TS附加表型(TS-plus phenotype)是其它遗传或环境因素作用的结果^[6]。根据DSM-IV-TR标准,抽搐包括TS、慢性运动性或发声性抽动障碍、暂时性抽动障碍以及其它非特异性抽搐。父母双方都有抽搐表型的后代,出现抽搐频率更高,种类更多,发病时间也更早。Saccomani等通过研究青少年及儿童样本提出TS和慢性抽搐是同一疾病的不同亚型,TS是较严重和复杂的一类抽搐障碍^[7]。潜类分析(latent class analysis)将TS分为几种亚型:轻度型、伴小抽搐和强迫

症型、TS+OCS/OCB、TS+OCD+ADHD和TS+ADHD,并指出TS+OCD+ADHD可能是具有单独遗传性质的表型^[8]。

2001年Kano等通过对日本家系研究指出在校正年龄后,TS患病率和发生相应合并症的概率远远低于欧美人群^[9],随后又发现TS并发症在病因学上无种族差异^[10]。

2 遗传学研究

2.1 细胞遗传研究

Boghosian-Sell等对存在7号和18号染色体易位的TS家系进行分析,发现断裂片段位于7q22、7q31和18q22^[11]。Kroisel等又报道了一个13岁轻微身体异常的TS男孩有染色体7q22.1~q31.1的重复,该重复的远端断裂点与t(7;18)易位相近,在Boghosian-Sell研究的基础上,提出7q31与TS相关^[12]。Verkerk等研究另一TS家系核型发现TS患者均在染色体7q35~36上存在插入,故7q35~36可能与TS相关^[13]。Matsumoto等通过分析t(1;8)(q21.1;q22.1)家系提出TS与8q22.1相关^[14]。一例TS女黑人[核型:46,XX,del(9)(qter--22)/47,XXX,del(9)(qter-p22)]和一例TS男孩存在9号染色体短臂的缺失支持9p可能与TS相关^[15,16]。Abelson等则报道一例TS患者存在13号染色体倒位inv(13)(q31.1;q33.1)^[17]。Kerbeshian发现TS、双相情感障碍、自闭症及情感发育迟缓的患者有16号染色体的脆性位点,从而认为16q与TS相关^[18]。

2.2 分子遗传研究

全基因组扫描及连锁研究是一种常用的疾病基因定位方法^[19],应用该方法发现TS与一些染色体特定位置存在连锁证据,包括染色体1p^[20]、2p11^[21]、3p^[20]、3q^[22]、4p12-14^[23]、4q34~35^[24]、5q35^[24,25]、7q31^[26]、8q22^[21]、9q^[27]、10p14~15^[25]、11q23~24^[21,27,28]、13q12.3^[25]和17q25^[24,29]。最近,Breedveld等对1个4代意大利TS家系进行基因组扫描连锁分析将其致病基因定位在染色体14q31.1约2.1 cM范围内^[30]。

Petek等发现一例TS患者有7q31上的酵母线粒体内膜上肽酶亚单位2人同源基因(the inner mitochondrial membrane peptidase 2 like gene, *IMMP2L*)的断裂^[31],随后Diaz-Anzaldúa等的研究发现7q上*IMMP2L*附近标记D7S522, D7S523和*IMMP2L*基因内D7S1516可能与易患

TS 相关^[25]。然而, Petek 等筛查 39 例 TS 患者未见 *IMMP2L* 基因突变, 提示该基因突变不是 TS 的主要病因^[32]。Verkerk 等报道一家系父母及两个孩子都存在染色体 2p21~p23 插入 7q35~q36, 染色体 7q35 上接触蛋白相关蛋白 2 基因(the contactin-associated protein 2 gene, *CNTNAP2*)发生断裂, 这一基因产生的蛋白特异表达于郎飞结轴突上, 表达降低可能会干扰神经系统的钾离子通道, 从而产生 TS 症状^[13]。而 Belloso 等描述另一 *CNTNAP2* 基因断裂家系携带者却没有 TS 临床症状, 故认为 *CNTNAP2* 基因断裂与 TS 无关^[33]。Abelson 等报道一例 TS 患者存在 13 号染色体倒位 inv(13) (q31.1; q33.1), 邻近倒位点的 *SLITRK1* 基因 (the Slit and Trk-like 1 gene) 突变(3'-端非编码区突变 var321 和编码区改变引起的移框突变)可能导致 TS^[17]。然而 Deng 等随后对北美、澳大利亚、台湾等地区人群的研究表明 *SLITRK1* 基因突变不是 TS 常见病因^[34-36]。

2.3 候选基因研究

尽管迄今有大量关于 TS 候选基因研究的文献, 但由于 TS 涉及的生理过程并未完全了解, 研究的基因可能没涉及直接病理遗传学病因, 因此没有鉴定主要 TS 基因, 绝大多数结果均似是而非。由于多巴胺拮抗剂能有效对抗抽搐, 故以往研究主要涉及多巴胺途径基因。

2.3.1 不相关的基因^[37]

1) 多巴胺受体基因 1 和 5 (the dopamine receptor D1 gene, *DRD1*; the dopamine receptor D5 gene, *DRD5*)。Barr 等排除了 *DRD5* 基因与 TS 的相关性^[38]。Chou 等对台湾地区儿童进行 *DRD1* 和 TS 关联分析认为该基因不是 TS 易感性的敏感指标^[39]。

2) 肾上腺素受体基因(the adrenergic receptor $\alpha 1c$ gene, *ADRA1c*; the adrenergic receptor $\alpha 2a$ gene, *ADRA2a*; the adrenergic receptor $\alpha 2c$ gene, *ADRA2c*; the beta-2-adrenergic receptor gene, *ADRB2*)。Brett 等先后通过研究排除了肾上腺素受体基因与 TS 的相关性^[40-42]。

3) 5-羟色胺受体基因(the 5-hydroxytryptamine receptor 1A gene, *5-HT1A*; the 5-hydroxytryptamine receptor 3A gene, *5-HT3A*; the 5-hydroxytryptamine receptor 3B gene, *5-HT3B*; the 5-hydroxytryptamine receptor 7 gene, *5-HT7*)。Niesler 等对 49 例患者的 DNA 样本进行分析, 认为以上

5-羟色胺受体基因是与疾病无关的多态^[37,43]。

4) 去甲肾上腺素转运体基因 (the norepinephrine transporter gene, *NET*)。Rippel 等将 TS 患者与正常对照组人群对比分析得出 *NET* 与 TS 无关^[44,45]。

5) 酪氨酸羟化酶基因 (the tyrosine hydroxylase gene, *TH*)。Barr 等在常染色体显性遗传伴外显率下降的模式下或使用非参数方法分析均未发现 *TH* 与 TS 相关^[46]。

6) *SLITRK1* 途径基因(the roundabout drosophila homolog of 3 gene, *ROBO3*; the roundabout drosophila homolog of 4 gene, *ROBO4*)。Miranda 等认为 *ROBO3* 和 *ROBO4* 不是引起 TS 的易感基因^[47]。

7) 儿茶酚邻位甲基转移酶基因(the catechol-O-methyltransferase gene, *COMT*)。COMT(catechol-O-methyltransferase, 儿茶酚邻位甲基转移酶)是从 S-腺苷甲硫氨酸中介导出氧集团形成儿茶酚胺, 而在 *COMT* 基因中, 108/158 编码处的鸟嘌呤/腺嘌呤的替换能将高活性变异体缬氨酸转换为低活性变异体蛋氨酸, 因为 COMT 具灭活儿茶酚胺的作用, 且该基因有双相及特定区域的表达, 其被认为在遗传学病因上与 TS 相关。通过对 TS 患儿组和正常对照组的 χ^2 检验未显示 *COMT* 基因型和等位基因与 TS 的联系, 从而不支持 TS 与 *COMT* 相关^[48]。

2.3.2 存在争议的基因^[37]

DRD2、*DRD3*、*DRD4*、多巴胺相关转运体基因(the dopamine transporter 1 gene, *DAT1*)和多巴胺 β -羟化酶基因 (the dopaminne beta hydroxylase gene, *DBH*)的研究结果重复性不好。其中对于 *DRD2*, 近期有重复性研究表明该基因中的 3 种单核苷酸多态 rs6279、rs1079597、rs4648318 和一个包含 rs6279 和 rs1079575 的单倍型与 TS 相关, 从而认为 *DRD2* 与 TS 相关^[49]。

2.3.3 可能相关基因

其它如单胺氧化酶 A 基因 (the monoamine oxidase A gene, *MAOA*)、5-羟色胺受体 2A 基因 (the 5-hydroxytryptamine receptor 2A gene, *5-HT2A*) 和髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白基因(the myelin oligodendrocyte glycoprotein gene, *MOG*)则可能与 TS 相关^[37]。

神经粘连蛋白 4 基因(the neuroligin 4 gene, *NLGN4*) 影响神经元突触成熟和功能, 最近发现

一个复杂神经精神疾病(包括运动性抽搐、TS 合并 ADHD、自闭症、学习障碍和抑郁)的美国家系有 *NLGN4* 基因外显子 4~6 的缺失,提示 *NLGN4* 突变可能与 TS 相关^[50]。

通过病例对照研究发现法国加拿大的 TS 患者中含 BTB/POZ 域 9 基因 (the BTB/POZ domain containing 9 gene, *BTBD9*) 变异 rs9357271 与不合并强迫症的 TS 相关性最大,基因频率与强迫症的严重程度成反比^[51]。

Ercan-Sencicek 等通过对一个孟德尔遗传模式的系进行定位和突变检测发现患者均有 15 号染色体上的组氨酸脱羧酶基因(the histidine decarboxylase gene, *HDC*)9 号外显子上的无义突变 W317X (位置 951 上杂合突变 G 变成 A),而家系中未患病的个体均无该突变, *HDC* 基因产生的 L-组氨酸脱羧酶是组胺合成中的关键酶,该突变会减少中枢神经系统中组胺的含量,结合之前的动物模型表明组胺能神经传递在 TS 和抽动的发病机制及调节中起作用,从而认为该基因可能与 TS 相关^[52]。该研究有待进一步在不同人群和地域 TS 患者中证实。

3 展望

TS 主要可能是多基因疾病,临床表现复杂,遗传模式尚不明确,重要的疾病基因尚未分离。目前单从基因遗传研究未能阐明其病理生理学机制。现代分子生物学认为细胞生物信息表达的调控同时受遗传和表观遗传作用,而表观遗传中的印迹修饰是一种特殊的“后成修饰”机制,其中甲基化是“印迹修饰”最可能的机制同时也是表观遗传研究的重要内容之一。1996 年 Simomic 发现跟甲基化相关的脆性位点在 TS 患者中表达增高,从而表明脆性位点可能与多基因遗传疾病相关^[53]。2003 年 State 等报道 TS 患者中端粒插入的异常染色体导致了异步复制,表明染色体异常和 TS 表观遗传机制有关,表观遗传对 TS 表型起作用^[54]。表观遗传结合基因遗传研究可能是将来 TS 研究的重要方向。

参考文献 (References):

[1] ROBERTSON M M, EAPEN V, CAVANNA A E, *et al.* The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective [J]. *Journal of Psychosomatic Research*, 2009, 67 (6): 475-483.

[2] ROBERTSON M M. The prevalence and epidemiology of

Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies[J]. *Journal of Psychosomatic Research*, 2008, 65(5): 461-472.

[3] PRICE R A, KIDD K K, COHEN D J, *et al.* A twin study of Tourette syndrome[J]. *Archives of General Psychiatry*, 1985, 42(8): 815-820.

[4] WALKUP J T, LABUDA M C, SINGER H S, *et al.* Family study and segregation analysis of Tourette syndrome: evidence for a mixed model of inheritance[J]. *American Journal of Human Genetics*, 1996, 59(3): 684-693.

[5] SHEPPARD D M, BRADSHAW J L, PURCELL R, *et al.* Tourette's and comorbid syndromes: obsessive compulsive and attention deficit hyperactivity disorder. A common etiology[J]. *Clinical Psychology Review*, 1999, 19(5): 531-552.

[6] MATHEWS C A, JANG K L, HERRERA L D, *et al.* Tic syndrome profiles in subjects with Tourette syndrome from two genetically isolated populations[J]. *Biological Psychiatry*, 2007, 61(3): 292-300.

[7] SACCOMAMI L, FABIANA V, MANUELA B, *et al.* Tourette syndrome and chronic tics in a sample of children and adolescents[J]. *Brain & Development*, 2005, 27(5): 349-352.

[8] GRADOS M A, MATHEWS C A, The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. Latent class analysis of Gilles de la Tourette syndrome using comorbidities: clinical and genetic implications[J]. *Biological Psychiatry*, 2008, 64(3): 219-225.

[9] KANO Y, OHTA M, NAGAI Y, *et al.* A family study of Tourette syndrome in Japan[J]. *American Journal of Medical Genetics*, 2001, 105(5): 414-421.

[10] KANA Y, OHTA M, NAGAI Y, *et al.* Association between Tourette syndrome and comorbidities in Japan[J]. *Brain & Development*, 2010, 32(3): 201-207.

[11] BOGHOSIAN-SELL L, COMINGS D E, OVERHAUSER J, *et al.* Tourette syndrome in a pedigree with a 7; 18 translocation: identification of a YAC spanning the translocation breakpoint at 18q22.3[J]. *American Journal of Human Genetics*, 1996, 59(5): 999-1005.

[12] KROISEL P M, PETEK E, EMBERGER W, *et al.* Candidate region for Gilles de la Tourette syndrome at 7q31[J]. *American Journal of Medical Genetics*, 2001, 101(3): 259-261.

[13] VERKERK A J, MATHEWS C A, JOOSSE M, *et al.* CNTNAP2 is disrupted in a family with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder[J]. *Genomics*, 2003, 82(1): 1-9.

[14] MATSUMOTO N, DAVID D E, JOHNSON E W, *et al.* Breakpoint sequences of an 1; 8 translocation in a family with Gilles de la Tourette syndrome[J]. *European Journal of Human Genetics*, 2000, 8(11): 875-883.

[15] SINGH D N, HOWE G L, JORDAN H W, *et al.* Tourette syndrome in a black woman with associated triple X and 9p mosaicism[J]. *Journal of the National Medical Association*, 1982, 74(7): 675-682.

[16] TAYLOR L D, KRIZMAN D B, JANKOVIC J, *et al.* 9p monosomy in a patient with Gilles de la Tourette's syndrome [J]. *Neurology*, 1991, 41(9): 1513-1515.

[17] ABELSON J F, KWAN K Y, O'ROAK B J, *et al.* Sequence variants in *SLITRK1* are associated with Tourette's syndrome [J]. *Science*, 2005, 310(5746): 317-320.

[18] KERBESHIAN J, SEVERUD R, BURD L, *et al.* Peek-a-boo fragile site at 16q associated with Tourette syndrome, bipolar disorder, autistic disorder, and mental retardation[J]. *American Journal of Medical Genetics*, 2000, 96(1): 69-73.

[19] 邓昊, 何云贵, 夏家辉. 微卫星荧光标记基因组扫描[J]. *生命科学杂志* (DENG Hao, HE Yun-gui, XIA Jia-hui. Fluorescence-based genescan with microsatellite markers[J]. *Life Science Research*), 2000, 4(2): 18-22.

[20] KNIGHT S, COON H, JOHNSON M, *et al.* Linkage analysis of Tourette syndrome in a large Utah pedigree [J]. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*, 2010, 153B(2): 656-662.

- [21] SIMONIC I, NYHOLT D R, GERICKE G S, *et al.* Further evidence for linkage of Gilles de la Tourette syndrome (GTS) susceptibility loci on chromosomes 2q11, 8q22 and 11q23-24 in South African Afrikaners[J]. *American Journal of Medical Genetics*, 2001, 105(2): 163-167.
- [22] VERKERK A J, CATH D C, VANDERLINDE H C, *et al.* Genetic and clinical analysis of a large Dutch Gilles de la Tourette family[J]. *Molecular Psychiatry*, 2006, 11(10): 954-964.
- [23] BRETT P M, CURTIS D, ROBERSON M M, *et al.* Neuroreceptor subunit genes and the genetic susceptibility to Gilles de la Tourette syndrome[J]. *Biological Psychiatry*, 1997, 42(10): 941-947.
- [24] ZHANG H, LECKMAN J F, PAULS D L, *et al.* Genomewide scan of hoarding in sib pairs in which both sibs have Gilles de la Tourette syndrome[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2002, 70(4): 896-904.
- [25] CURTIS D, BETT P, DEARLOVE A M, *et al.* Genome scan of Tourette syndrome in a single large pedigree shows some support for linkage to regions of chromosomes 5, 10 and 13 [J]. *Psychiatric Genetics*, 2004, 14(2): 83-87.
- [26] DIAZ-ANZALDUA A, JOOBER R, RIVIERE J B, *et al.* Association between 7q31 markers and Tourette syndrome[J]. *American Journal of Medical Genetics*, 2004, 127A(1): 17-20.
- [27] MERETTE C, BRASSARD A, POTVIN A, *et al.* Significant linkage for Tourette syndrome in a large French Canadian family[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2000, 67(4): 1008-1013.
- [28] DIAZ-ANZALDUA A, RIVIERE J B, DUBE M P, *et al.* Chromosome 11-q24 region in Tourette syndrome: association and linkage disequilibrium study in the French Canadian population [J]. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 2005, 138A(3): 225-228.
- [29] PASCHOU P, FENG Y, PAKSTIS A J, *et al.* Indications of linkage and association of Gilles de la Tourette syndrome in two independent family samples: 17q25 is a putative susceptibility region[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2004, 75(4): 545-560.
- [30] BREEDVELD G J, FABBRINI G, OOSRRA B A, *et al.* Tourette disorder spectrum maps to chromosome 14q31.1 in an Italian kindred[J]. *Neurogenetics*, 2010, 11(4): 417-423.
- [31] PETEK E, WINSPASSINGER C, VINCENT J B, *et al.* Disruption of a novel gene(IMMP2L) by a breakpoint in 7q31 associated with Tourette syndrome[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2001, 68(4): 848-858.
- [32] PETEK E, SCHWARZBRAUN T, NOOR A, *et al.* Molecular and genomic studies of IMMP2L and mutation screening in autism and Tourette syndrome[J]. *Molecular Genetics and Genomics*, 2007, 277(1): 71-81.
- [33] BELLOSO J M, BACHE I, GUITART M, *et al.* Disruption of the CNTNAP2 gene in a t(7; 15) translocation family without symptoms of Gilles de la Tourette syndrome[J]. *European Journal of Human Genetics*, 2007, 15(6): 711-713.
- [34] DENG H, LE W D, XIE W J, *et al.* Examination of the SLITRK1 gene in Caucasian patients with Tourette syndrome [J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2006, 114(6): 400-402.
- [35] ZIMPRICH A, HATALA K, RIEDERER F, *et al.* Sequence analysis of the complete SLITRK1 gene in Austrian patients with Tourette's disorder[J]. *Psychiatric Genetics*, 2008, 18(6): 308-309.
- [36] CHOU I C, WAN L, LIU S C, *et al.* Association of the slit and Trk-like gene in Taiwanese patients with Tourette syndrome[J]. *Pediatric Neurology*, 2007, 37(6): 404-406.
- [37] O'ROURKE J A, SCHARF J M, YU D, *et al.* The genetics of Tourette syndrome: a review[J]. *Journal of Psychosomatic Research*, 2009, 67(6): 533-545.
- [38] BARR C L, WIGG K G, ZOVKO E, *et al.* Linkage study of the dopamine D5 receptor gene and Gilles de la Tourette syndrome[J]. *American Journal of Human Genetics*, 1997, 74(1): 58-61.
- [39] CHOU I C, TSAI C H, LEE C C, *et al.* Association analysis between Tourette's syndrome and dopamine D1 receptor gene in Taiwanese children[J]. *Psychiatric Genetics*, 2004, 14(4): 219-221.
- [40] BRETT P M, CURTIS D, ROBERTSON M M, *et al.* Neuroreceptor subunit genes and the genetic susceptibility to Gilles de la Tourette syndrome[J]. *Biological Psychiatry*, 1997, 42(10): 941-947.
- [41] XU C, OZBAY F, WIGG K, *et al.* Evaluation of the genes for the adrenergic receptors alpha 2A and alpha 1C and Gilles de la Tourette syndrome[J]. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 2003, 119B(1): 54-59.
- [42] CHOU I C, TSAI C H, WAN L, *et al.* Association study between Tourette's syndrome and polymorphisms of noradrenergic genes (ADRA2A, ADRA2C)[J]. *Psychiatric Genetics*, 2007, 17(6): 359.
- [43] NIESLER B, FRAND B, HEBEBRAND J, *et al.* Serotonin receptor genes HTR3A and HTR3B are not involved in Gilles de la Tourette syndrome[J]. *Psychiatric Genetics*, 2005, 15(4): 303-304.
- [44] RIPPEL C A, KOBETS A J, YOON D Y, *et al.* Norepinephrine transporter polymorphisms in Tourette syndrome with and without attention deficit hyperactivity disorder: no evidence for significant association[J]. *Psychiatric Genetics*, 2006, 16(5): 179-180.
- [45] STOBER G, HEBEBRAND J, CICHON S, *et al.* Tourette syndrome and the norepinephrine transporter gene: results of a systematic mutation screening[J]. *American Journal of Medical Genetics*, 1999, 88(2): 158-163.
- [46] BARR C L, WIGG K G, ZOVKO E, *et al.* No evidence for a major gene effect of the dopamine D4 receptor gene in the susceptibility to Gilles de la Tourette syndrome in five Canadian families[J]. *American Journal of Medical Genetics*, 1996, 67(3): 301-305.
- [47] MIRANDA D M, WIIGG K, FENG Y, *et al.* Association study between Gilles de la Tourette syndrome and two genes in the Robo-Slit pathway located in the chromosome 11q24 linked / associated region[J]. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 2008, 147B(1): 68-72.
- [48] LIM M H, KIM J W, SONG E Y, *et al.* COMT gene polymorphism association and drug response in Tourette syndrome[J]. *Psychiatric Genetics*, 2009, 19(3): 158.
- [49] HERZBERG I, VALENCIA-DUARTE A V, KAY V A, *et al.* Association of DRD2 variants and Gilles de la Tourette syndrome in a family-based sample from a South American population isolate[J]. *Psychiatric Genetics*, 2010, 20(4): 179-183.
- [50] LAWSON-YUAN A, SALDIVAR J S, SOMMER S, *et al.* Familial deletion within NLGN4 associated with autism and Tourette syndrome[J]. *European Journal of Human Genetics*, 2008, 16(5): 614-618.
- [51] RIVIERE J B, XIONG L, LEVCHENKO A, *et al.* Association of intronic variants of the BTBD9 gene with Tourette syndrome[J]. *Archives of Neurology*, 2009, 66(10): 1267-1272.
- [52] ERCAN-SENCICEK A G, STILLMAN A A, GHOSH A K, *et al.* L-Histidine decarboxylase and Tourette's syndrome[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 362(20): 1901-1908.
- [53] SIMONIC I. The enigma of common fragile sites[J]. *Human Genetics*, 1996, 97(4): 524-531.
- [54] STATE M W, GREALLY J M, CUKER A, *et al.* Epigenetic abnormalities associated with a chromosome 18 (q21-q22) inversion and a Gilles de la Tourette syndrome phenotype[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(8): 4684-4689.