

# 言语和语言障碍的行为遗传学研究

李慧

(北京师范大学珠海分校外国语学院, 广东 珠海 519085)

【摘要】 言语和语言障碍是流行率很高的儿童交流障碍, 迄今为止其发生机制尚不明确。行为遗传学研究显示常见的言语和语言障碍是多基因遗传疾病。近十年来分子遗传学研究已成为行为遗传学研究的主流, 一系列言语和语言障碍相关基因座甚至基因得到鉴定, 为研究言语和语言障碍的发生机制和治疗提供了可能。

【关键词】 言语和语言障碍; 行为遗传学; 多基因遗传疾病; 分子遗传学

中图分类号: R395.1

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2012)06-0789-05

## Behavior Genetic Studies on Speech and Language Disorders

LI Hui

School of Foreign Languages, Beijing Normal University at Zhuhai Campus, Zhuhai 519085, China

【Abstract】 Speech and language disorders are communication disorders for children with high prevalence, and the underlying causes are unclear until now. Behavior genetic studies show that language and speech disorders are multifactorial inherited disorders. The development of the molecular genetic technology in the last decade enables the identification of speech and language disorders-associated gene loci even genes, which provides new perspective for the study of mechanism and treatment of speech and language disorders.

【Key words】 Speech and language disorders; Behavior genetics; Multifactorial inherited disorders; Molecular genetics

语言(language)是由语音、词汇和语法构成的符号系统, 言语(speech)是指个体利用语言进行交流的活动、过程。儿童言语和语言障碍的发生率较高, 但由于不同调查者使用的定义标准、调查目标及使用的测量工具不同, 因此所获得的数据有很大的差异, 一般估计这一人群大约占人口的 10% 或更高<sup>[1]</sup>, 且覆盖面广, 既可见于正常儿童, 表现为语言发育迟缓, 也继发于其他疾患, 例如孤独症, 学习障碍, 听力损伤等<sup>[2]</sup>。我国因缺乏这门专业分支, 临床常误诊为智能迟缓、发育障碍等其他疾病, 且又无有效的干预, 影响这些儿童的学习、交流和社会能力的发展, 从而严重影响他们的生存质量<sup>[2]</sup>。

行为遗传学是在遗传学、心理学、行为学和医学等学科发展的基础上形成的一门交叉学科。它以解释人类复杂的行为现象的遗传机制为其研究的根本目标, 探讨行为的起源, 基因对人类行为发展的影响, 以及在行为形成过程中, 遗传和环境之间的交互作用<sup>[3]</sup>。近二十年来研究者对言语和语言障碍进行了行为遗传学研究, 考察了遗传因素对言语和语言障碍的影响。家族聚集研究、双生子研究发现言语和语言障碍具有明显的家族聚集性<sup>[4]</sup>, 同卵双生子的同病一致率高于异卵双生子<sup>[5]</sup>, 语言的不同能力有中等以上的遗传度<sup>[6]</sup>, 而各种言语和语言障碍的遗传度通常都很高<sup>[7]</sup>。世纪之交随着人类和其他生物的基因组全序列被相继测定, 积累了大量的基因组学数据, 分子遗传技术得以飞速发展, 成为行为遗传学研究的主要工具。它将试图揭示遗传因素影响言语和语言障碍的程度和机制, 并发现直接影响言语和语言障碍的基因。

## 1 言语和语言障碍

1977 年美国言语语言听力学会将语言障碍定义为: 个体在语言系统的知识上未能与预期的常模相称的情形, 特别是

一个儿童在语言的运用技巧上有缺陷, 未能达到同龄儿童的预期水平时, 就称其有语言上的缺陷。这类个体往往在词汇、语句、语法的理解和运用等方面存在明显错误。而言语障碍是指个体的言语过分异常, 引起交际对方的注意, 出现厌烦等情绪, 甚至所说的话完全不为听话人理解<sup>[1]</sup>。

美国精神疾病诊断标准(DSM-IV)把言语和语言障碍分为五大类: 表达型语言障碍、表达-感受混合型语言障碍、构音障碍、口吃和其它或待分类的交流障碍。其中构音障碍和口吃属于言语障碍, 而语言障碍为“语言运用障碍”, 即大脑中语言符号转换(编码、解码)的言语行为障碍, 既可发生于言语表达过程, 也可发生于语言理解过程<sup>[8]</sup>。

虽然许多言语和语言障碍在临床上有区分, 然而它们在临床上表现出高度的异质性。许多患儿不会纯粹属于某种诊断类别, 且在语言发育过程中诊断类别可能会相互转换, 如约 15% 的永久性言语障碍患儿同时患有语言障碍, 约 5% 的特殊语言障碍(Specific Language Impairment, SLI)患儿同时也有言语障碍<sup>[9]</sup>, 言语障碍和语言障碍之间、言语和语言障碍与其他发育问题之间的确切关系也颇有争议, 这些都导致了鉴定病因的困难。

## 2 言语和语言障碍的分子遗传学研究

### 2.1 孟德尔遗传言语和语言障碍

FOXP2 是在调查一个患有言语失用症的大家族(KE 家族)后鉴定的第一个言语和语言障碍相关基因。该家族的 24 名成员中, 约半数无法自主控制唇舌的协调, 从而在组织词汇、运用语法等方面表现出一定的困难, 并将该家族患者的这种严重的语言理解和表达缺陷称为发育性言语失用症<sup>[10]</sup>。引人注意的是 KE 家族的言语和语言障碍具有的遗传模式显

示该疾病可能是由于单基因突变引起的<sup>[11]</sup>。Fisher 等<sup>[12]</sup>通过全基因组连锁分析(Genome-Wide Linkage Analysis, GWLA)将该基因初步定位于 7q31 处, Lai 等<sup>[13]</sup>通过基因精确定位发现所有 KE 家庭患者的 FOXP2 基因都有突变, 而未患病家庭成员没有。紧接着研究者又发现一位患有类似言语障碍的非 KE 家族儿童, 他的染色体重排导致了 FOXP2 基因的断裂, 从而 FOXP2 基因和言语失用症的相关性得到支持<sup>[13]</sup>。此后一些独立的 FOXP2 基因筛查研究鉴定出了另外几例 FOXP2 基因断裂的病例, 他们都有言语失用症状<sup>[14, 15]</sup>。KE 家族携带 FOXP2 基因的杂合性错义突变, 从而改变了 FOXP2 蛋白的 DNA 结合区域。另有研究表明 FOXP2 基因的另一处杂合性无义突变也和言语和语言障碍有关, 这种无义突变严重地截短了蛋白, 剪除了必需的功能模序, 包括蛋白质相互作用区、DNA 结合区和可能的核定位信号<sup>[16]</sup>。

FOXP2 蛋白由锌指结构、叉头 DNA 结合区(叉头框)和多聚谷氨酸富集区三部分组成, 充当转录抑制因子, 有四种选择性亚型<sup>[17]</sup>, 调控 300 至 400 个神经系统基因, 其中许多在功能上被认为是言语和语言障碍的候选基因<sup>[18]</sup>。FOXP2 基因的鉴定开启了覆盖语言学、神经影像学、动物模型学(主要是小鼠和鸣禽)、分子生物学、人类学和进化学等广泛学科领域的研究。虽然 FOXP2 基因在言语失用症中的真正作用有待明晰, 但可以确定的是该基因对于负责精细动作控制的大脑区域(运动皮层、纹状体、小脑)的发育非常重要。它的断裂对于言语发育有着极其严重的后果<sup>[8]</sup>。

在 FOXP2 研究的基础上, 研究者认为其他的 FOX 基因也是言语和语言障碍的候选基因。人类 FOX 基因家族有超过 40 个成员, 根据 DNA 结合区域的特定模序分成 19 个亚族(命名为 FOXA 到 FOXS)<sup>[19]</sup>。FOXP 亚族包含 4 种功能各异的基因(FOXP1-4)。这些基因编码的蛋白彼此结合形成活跃的 DNA 结合异源二聚体。如 FOXP1 和 FOXP2 在调节组织发育中彼此密切配合, FOXP1 断裂可能导致运动发育缺陷和言语迟缓<sup>[20]</sup>。受 FOXP2 调控的基因包含 7 号染色体上的 CNTNAP2 基因。最近研究显示该基因与语言障碍易感性有关。该研究发现 CNTNAP2 基因的 9 种常见变异和一组语言障碍家庭在语言测试(包括语言理解和表达测试、语音短时记忆测试等)中的得分低下有显著相关性<sup>[21]</sup>。另发现该基因的选择性变异(包含常见变异和罕见断裂或突变)也参与一系列的神经发育障碍, 如自闭症、精神分裂症、癫痫、ADHD 和学习障碍等<sup>[22]</sup>。

CNTNAP2 基因编码轴突蛋白, 负责发育神经元钾离子通道的定位, 为轴突-胶质细胞相互作用提供便利<sup>[23]</sup>。大脑表达研究显示该基因在啮齿目动物大脑中均匀表达, 然而在雄性鸣禽发声控制核团中呈现特异性表达<sup>[24]</sup>, 在人脑前额叶(与智力密切相关的脑区)富集<sup>[25]</sup>。MRI 研究表明携带两个拷贝的 CNTNAP2 变异基因的孤独症病人, 在多个脑区(如前额叶、梭状脑回、额枕皮质、小脑)的灰白质显著减少, 这些均认为和孤独症状有非常重要的关系<sup>[26]</sup>。由于语言障碍是孤独症患儿的三大主要症状之一<sup>[27]</sup>, 这也佐证了 CNTNAP2 基因突变在语言障碍方面的作用。

## 2.2 多基因遗传言语和语言障碍

### 2.2.1 功能性构音障碍 功能性构音障碍(functional articu-

lation disorder)是儿童期最常见的言语障碍, 又称为发育性发音障碍(developmental articulation/phonological disorder), 也称作功能性发音障碍、发育性语音不清等。近年来国外文献多倾向于应用 Speech Sound Disorder(SSD)<sup>[28]</sup>。根据日本听语协会的规定, SSD 的诊断必须满足以下条件: 构音器官的形态无异常; 有正常范围的听力, 语言发育达到四岁以上水平, 构音错误呈固定状态<sup>[1]</sup>。SSD 与发展性阅读障碍(developmental dyslexia)有部分共同的临床表现, 特别当 SSD 伴随着语言障碍时, SSD 是日后发展为阅读障碍的显著风险因素<sup>[29]</sup>。这些研究提示 SSD 可能与发展性阅读障碍有共同的易感基因。发展性阅读障碍的候选基因也成为研究 SSD 的重要候选基因。连锁分析发现发展性阅读障碍的基因区域在染色体 1p、3、6p 和 15q 位点, 这些区域也成为研究 SSD 相关基因的位点, 此方法也被证明行之有效<sup>[30]</sup>。如 3 号染色体的 DYX5 位点和 SSD 家族的构音记忆和构音解码特征呈显著相关<sup>[30]</sup>。1 号染色体的 DYX8 位点、6 号染色体的 DYX2 位点和 15 号染色体的 DYX1 位点也发现有意义的相关性<sup>[31]</sup>。对以上位点进行目标性关联分析鉴定了发展性阅读障碍的候选基因, 如 3p12.3 的 ROBO1 基因。ROBO1 基因是与脑发育有关的轴突导向受体基因, 该基因与语音缓冲缺陷(phonological buffer deficits)相关<sup>[28]</sup>。再如 15q21.3 位的候选基因 EKN1。该基因是发展性阅读障碍、阅读的各种成分过程以及与阅读有关的能力的易感基因<sup>[32]</sup>。在 SSD 人群中对以上风险因子进行直接评估将对两种障碍之间的病因重叠关系给出答案。

2.2.2 特殊语言障碍(SLI) SLI 是概括性术语, 通常用来指表达型语言障碍和表达-理解混合型语言障碍, 有时也包含语音障碍<sup>[8]</sup>。它是指在正常语言学习环境下, 在没有听力缺陷、智力迟钝、神经或精神损伤的情况下言语能力得不到正常发展<sup>[33]</sup>。运用 GWLA 分析已发现和 SLI 相关的三个主要位点, 它们分别位于 13 号染色体(SLI3)、16 号染色体(SLI1)和 19 号染色体(SLIC)。目前 16 号染色体的 SLI1 区是研究得最为深入的。在此区域进行关联分析发现 ATP2C2 和 CMIP 两基因的常见变异与 SLI1 有显著而独立的相关性, 它们都与语音短期记忆相关<sup>[34]</sup>。ATP2C2 编码钙离子 ATP 酶, 负责细胞钙离子和镁离子的运输。钙离子是重要的胞间信使, 参与许多包括短期记忆的神经过程<sup>[35]</sup>。镁离子在高浓度时对神经细胞有致毒性, 镁离子缺失与自闭症相关<sup>[36]</sup>。CMIP 蛋白是细胞骨架的适配蛋白, 在大脑中有大量表达<sup>[37]</sup>。细胞骨架重建在突触形成和神经迁移中起关键作用<sup>[38]</sup>。CMIP 蛋白和 FilaminA 相互作用, 后者的突变与神经元移行障碍的脑室周围灰质异位有关。其他研究发现它也和 RelA(转录因子 NF-KappaB 的亚单位)、P13 激酶蛋白相互作用<sup>[39]</sup>, 说明 CMIP 在多种生物途径中发挥作用。

2.2.3 口吃 口吃是语畅障碍, 其特征是连续语流的打断和不自主地重复或延长音节<sup>[40]</sup>。GWLA 分析和连锁分析发现染色体 12q 处与口吃有稳定而显著的相关性<sup>[41]</sup>。Kang 等<sup>[42]</sup>通过对此位点的 45 个基因测序显示口吃患者的 GNPTAB 基因的 4 个编码区突变, 这些突变在对照组中未被发现; 对口吃患者的 GNPTG 基因和 NAGPA 基因编码区测序发现有突变位点,

同样在对照组中也没有。之前有研究显示 GNPTAB 和 GNPTG 基因突变分别会导致代谢疾病—粘脂糖症 II 型和粘脂糖症 III 型。它们是一种溶酶体贮积病,是溶酶体酶 GlcNAc-PT 活性缺失使得溶酶体酶不能正常进入溶酶体的常染色体隐性遗传病。GlcNAc-PT 蛋白以复合体形式存在,其中  $\alpha/\beta$  亚基由 GNPTAB 基因编码, $\gamma$  亚基由 GNPTAG 基因编码<sup>[43]</sup>。位于染色体 16q 位点的 NAGPA 基因编码,为 GlcNAc-PT 的下游酶<sup>[44]</sup>。这些研究暗示了言语障碍的另一种生物学机制——溶酶体信号通路<sup>[42]</sup>。

### 3 小结与展望

FOXP2 基因的发现开启了言语和语言障碍分子遗传学研究的新时代,未来对 FOXP2 上下游生物学通路的研究将鉴定出更多言语和语言障碍相关候选基因和机制。SSD 研究预示着它可能与发展性阅读障碍有某些相同的遗传机制,而 SLI 的研究鉴定出了 16 号染色体上的两个候选基因——ATP2C2 和 CMIP。口吃研究发现溶酶体通路(GNPTAB\GNPTA\NAGPA)可能是言语和语言障碍发生的另一条候选途径。然而同一种基因可能参与不同的生物学途径,在不同疾病中发挥作用。因而需要对上述基因进一步进行功能上的鉴定,如采取在细胞或动物模型中进行基因操作(如基因敲除或过表达等方法),以梳理出这些基因对言语和语言障碍的确切功能。

目前已经完成的大量分子遗传研究表明常见的言语和语言障碍是复杂的多基因遗传疾病,由许多微效基因相互作用,并由环境因子诱发,共同导致言语和语言障碍的发生。然而相比于其他发育障碍的遗传机制研究,言语和语言障碍研究相对落后。研究中包含的样本较小,需进行大样本量验证。且言语和语言障碍的表型异常复杂,每个独立研究群体的表型界定多不一致。如何恰当处理各验证群体间的异质性,也是目前一个亟待解决的问题。

过去科学家通过传统的 GWLA 和候选基因关联分析寻找到了如上所述的言语和语言障碍相关基因。然而连锁分析的成功依赖于几个重要条件:遗传因素完全或接近完全决定疾病的发生,致病基因具有很高的外显率等<sup>[45]</sup>。在单基因遗传疾病的研究中 GWLA 是非常实用的方法,而且成功地鉴定了很多单基因疾病基因,如 FOXP2 基因。然而单基因言语和语言障碍相对比较罕见,而常见的言语和语言障碍多为复杂多基因疾病。因而连锁分析在寻找复杂疾病的致病基因的过程中收效甚微。关联分析可以检测一个比较短的基因组区域是否包含致病基因,但研究的基因非常有限。近几年来随着人类基因组测序计划和人类基因组单体型图(HapMap)计划的完成为全基因组关联分析(Genome-wide association study, GWAS)提供了条件,全世界众多研究小组开展了大量复杂疾病/性状易感基因的 GWAS 研究,发现了近 3,000 个疾病/表型相关变异<sup>[46]</sup>。依赖 GWAS 技术有望检测出更多的言语和语言障碍相关微效基因。然而决定 GWAS 是否能成功的因素主要在于是否有足够的样本量,是否能够提供足够的统计效能来检测中等效能的遗传变异。目前基于 HapMap 设计的

GWAS 的研究对象主要是 SNPs,对 SNPs 以外的其它变异(如拷贝数变异、基因表达、表观遗传修饰)检出效能非常微弱,容易造成遗传丢失(missing heredity),因而需要一些新的策略和方法应用到复杂疾病/性状 GWAS 的后续研究中。言语和语言障碍的候选基因的数目往往较大,因而一一确定它们的意义和作用相当艰巨。近年来随着功能基因组技术的发展,许多高效率、大通量的基因功能平行分析技术不断提出和运用,如 cDNA 微阵列或芯片技术、基因表达系列分析(Serial Analysis of Gene Expression, SAGE)技术等。

关于言语和语言相关基因研究动物模型的选择,除了来源有限的黑猩猩外,在啮齿类动物和鸣禽以及其它发声学习者身上也可以开展分子、解剖、发育和行为等多水平的研究。如前所述,人类中 FOXP2 基因的突变将导致严重的言语语言障碍,如口头及书面语言的理解和表达障碍、发育性言语失用、口面部精细运动障碍等。而在小鼠中也发现 FOXP2 的突变使得小鼠超声发音系统受到损害、生理功能发生极大的变化以及探索性行为发生改变和运动学习能力降低<sup>[47]</sup>。通过比较 FOXP2 基因在人和鼠发育过程的脑组织中时间及空间上的表达模式发现 FOXP2 基因在人和鼠的基底神经节、丘脑、下橄榄体和小脑均有表达,且表达模式相似<sup>[48]</sup>,说明了 FOXP2 基因在与感觉运动有关神经回路的表达上高度保守性。Scharff 等在各发育阶段检查鸟脑中 FOXP2 的表达水平,发现其在各脑区的分布表达与人胚胎脑一致,包括同种细胞如纹状体内侧的棘神经元等;而鸣禽斑胸草雀与人类的 FOXP2 的 DNA 结合区氨基酸序列完全一致。这种高度的保守性提示它们发挥相同的作用,从而从基因水平上将鸟鸣与人类语言联系起来<sup>[49]</sup>。然而以动物为对象的研究也面临着挑战,相同的基因在不同的物种身上可能有不同的功能或者在不同的发育阶段被表达。而且,不同的物种所处的环境有很大差别,将动物身上得到的结果外推到人类需要十分小心<sup>[3]</sup>。

### 参 考 文 献

- 1 咎飞,马红英. 言语和语言病理学. 上海:华东师范大学出版社,2005. 11-30
- 2 金星明. 儿童言语语言障碍的临床治疗进展. 中国儿童保健杂志,2002,5(10):328
- 3 白云静,郑希耕,葛小佳,等. 行为遗传学:从宏观到微观的生命研究. 心理科学进展,2005,13(3):305-312
- 4 Barry JG, Yasin I, Bishop DV. Heritable risk factors associated with language impairments. *Genes, Brain and Behavior*, 2007, 6(1):66-76
- 5 Bishop DV. The role of genes in the etiology of specific language impairment. *Journal of Communication Disorders*, 2002, 35(4):311-328
- 6 Michael L, Bruce W. Genetics and analysis of quantitative traits. Sunderland: Sinauer Associates Inc, 1998
- 7 Stromswold K. The heritability of language: A review and metaanalysis of twin, adoption, and linkage studies. *Linguage*, 2001, 77(4): 647-723
- 8 Newbury DF, Monaco AP. Genetic advances in the study of



- speech and language disorders. *Neuron*, 2010, 68(2): 309–316
- 9 Shriberg LD, Tomblin JB, McSweeney JL. Prevalence of speech delay in 6-year-old children and comorbidity with language impairment. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 1999, 42(6): 1461–1481
- 10 Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, et al. Evaluation of FOXP2 as an autism susceptibility gene. *American Journal of Medical Genetics*, 2002, 114(5): 566–569
- 11 Vargha-Khadem F, Watkins K, Alcock K, et al. Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995, 92(3): 930–933
- 12 Fisher SE, Vargha-Khadem F, Watkins KE, et al. Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder. *Nature Genetics*, 1998, 18(2): 168–170
- 13 Lai CS, Fisher SE, Hurst JA, et al. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*, 2001, 413(6855): 519–523
- 14 Lennon PA, Cooper ML, Peiffer DA, et al. Deletion of 7q31.1 supports involvement of FOXP2 in language impairment: Clinical report and review. *American Journal of Medical Genetics*, 2007, 143A(8): 791–798
- 15 Tomblin JB, O'Brien M, Shriberg LD, et al. Language features in a mother and daughter of a chromosome 7; 13 translocation involving FOXP2. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 2009, 52(5): 1157–1174
- 16 Paik KH, Song SM, Ki CS, et al. Identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *American Journal of Human Genetics*, 2005, 76(6): 1074–1080
- 17 Ferland RJ, Cherry TJ, Preware PO, et al. Characterization of Foxp2 and Foxp1 mRNA and protein in the developing and mature brain. *Journal of Comparative Neurology*, 2003, 460(2): 266–279
- 18 Spiteri E, Konopka G, Coppola G, et al. Identification of the transcriptional targets of FOXP2, a gene linked to speech and language, in developing human brain. *American Journal of Human Genetics*, 2007, 81(6): 1144–1157
- 19 Hannenhalli S, Kaestner KH. The evolution of Fox genes and their role in development and disease. *Nature Reviews Genetics*, 2009, 10(4): 233–240
- 20 Pariani MJ, Spencer A, Graham JM Jr, et al. A 785kb deletion of p14.1p13, including the FOXP1 gene, associated with speech delay, contractures, hypertonia and blepharophimosis. *European Journal of Medical Genetics*, 2009, 52(2–3): 123–127
- 21 Vernes SC, Newbury DF, Abrahams BS, et al. A functional genetic link between distinct developmental language disorders. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359(22): 2337–2345
- 22 Elia J, Gai X, Xie HM, et al. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Molecular Psychiatry*, 2010, 15(6): 637–646
- 23 Zweier C, de Jong EK, Zweier M, et al. CNTNAP2 and NRXN1 are mutated in autosomal-recessive Pitt-Hopkins-like mental retardation and determine the level of a common synaptic protein in Drosophila. *American Journal of Human Genetics*, 2009, 85(5): 655–666
- 24 Panaitof SC, Abrahams BS, Dong H, et al. Language-related Cntnap2 gene is differentially expressed in sexually dimorphic song nuclei essential for vocal learning in songbirds. *Journal of Comparative Neurology*, 2010, 518(11): 1995–2018
- 25 Abrahams BS, Tentler D, Perederiy JV, et al. Genome-wide analyses of human perisylvian cerebral cortical patterning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, 104(45): 17849–17854
- 26 Tan GC, Doke TF, Ashburner J, et al. Normal variation in fronto-occipital circuitry and cerebellar structure with an autism-associated polymorphism of CNTNAP2. *Neuroimage*, 2010, 53(3): 1030–1042
- 27 陈英,王治国. 发展性阅读障碍的遗传基础. *中国临床心理学杂志*, 2005, 13(4): 499
- 28 赵云静. 儿童功能性构音障碍的分子遗传学研究. *中国当代儿科杂志*, 2010, 14(4): 316
- 29 Peterson RL, Pennington BF, Shriberg LD, et al. What influences literacy outcome in children with speech sound disorder? *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 2009, 52(5): 1175–1188
- 30 Scerri TS, Schulte-Körne G. Genetics of developmental dyslexia. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 2010, 19(2): 179–197
- 31 Stein CM, Schick JH, Gerry TH, et al. Pleiotropic effects of a chromosome 3 locus on speech-sound disorder and reading. *American Journal of Human Genetics*, 2004, 74(2): 283–297
- 32 高兵,杨玉芳. 发展性阅读困难的行为遗传学研究. *心理科学进展*, 2005, 13(5): 590
- 33 Law J, Boyle J, Harris F, et al. Prevalence and natural history of primary speech and language delay: Findings from a systematic review of the literature. *International Journal of Language and Communication Disorders*, 2000, 35(2): 165–188
- 34 Newbury DF, Winchester L, Addis L, et al. CMIP and ATP2C2 modulate phonological short-term memory in language impairment. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(2): 264–272

- 35 Dash PK, Moore AN, Kobori N, et al. Molecular activity underlying working memory, *Learning and Memory*, 2007, 14(3): 554-563
  - 36 Carl GF, Keen CL, Gallagher BB, et al. Association of low blood manganese concentrations with epilepsy. *Neurology*, 1986, 36(12): 1584-1587
  - 37 Grimbert P, Valanciute A, Audard V, et al. Truncation of C-mip(Tc-mip), a new proximal signaling protein, induces c-maf Th2 transcription factor and cytoskeleton reorganization. *Journal of Experimental Medicine*, 2004, 74(2): 283-297
  - 38 Heng JI, Chariot A, Nguyen L. Molecular layers underlying cytoskeletal remodelling during cortical development. *Trends in Neurosciences*, 2010, 33(1): 38-47
  - 39 Kamal M, Valanciute A, Dahan K, Ory V, et al. C-mip interacts physically with RelA and inhibits nuclear factor kappa B activity. *Molecular Immunology*, 2009, 6(5): 991-998
  - 40 Prasse JE, Kikano GE. Stuttering: An overview. *American Family Physician*, 2008, 77(9): 1271-1276
  - 41 Riaz N, Steinberg S, Ahmad J, et al. Genomewide significant linkage to stuttering on chromosome 12. *American Journal of Human Genetics*, 2005, 76(4): 647-6451
  - 42 Kang C, Riazuddin S, Mundorff J, et al. Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362(8): 677-685
  - 43 詹泰岚. 一个粘脂贮积型家系的分子遗传学研究. 武汉: 华中科技大学, 2009
  - 44 Paik KH, Song SM, Ki CS, et al. Identification of mutations in the GNPTA (MGC4170) gene coding for GlcNAc-phosphotransferase alpha/beta subunits in Korean patients with mucopolidosis type II or type IIIA. *Human Mutation*, 2005, 26(4): 308-314
  - 45 唐劲松, 陈晓岗, 刘春宇. 精神疾病的全基因组关联分析. *中国神经精神疾病杂志*, 2010, 36(3): 184
  - 46 涂欣, 石立松, 汪樊, 等. 全基因组关联分析的进展与反思. *生理科学进展*, 2010, 41(2): 93
  - 47 Shu W, Lu MM, Zhang Y, et al. FOXP2 and Foxp1 cooperatively regulate lung and esophagus development. *Development*, 2007, 134(10): 1991-2000
  - 48 Carlsson P, Mahlapuu M. Forkhead transcription factors: Key players in development and metabolism. *Developmental Biology*, 2002, 250(1): 1-23
  - 49 廖从舒, 李婧, 李东风. 叉头框 P2(FoxP2)基因与鸟鸣. *生理科学进展*, 2009, 40(4): 369
- (收稿日期: 2012-05-29)
- 
- (上接第 788 页)
- 22 Taylor SE, Brown JD. Illusion and well-being: A social psychological perspective on mental health. *Psychological Bulletin*, 1988, 103(2): 193-210
  - 23 Maier NRF, Thurber JA. Accuracy of judgments of deception when an interview is watched, heard, and read. *Personnel Psychology*, 1968, 21(1): 23-30
  - 24 Reinhard MA, Scharmach M, Sporer SL. Situational familiarity, efficacy expectations, and the process of credibility attribution. *Basic and Applied Social Psychology*, 2012, 34(2): 107-127
  - 25 Reinhard MA. Need for cognition and the process of lie detection. *Journal of Experimental Social Psychology*, 2010, 46(6): 961-971
  - 26 Reinhard MA, Sporer SL. Content versus source cue information as a basis for credibility judgments the impact of task involvement. *Social Psychology*, 2010, 41(2): 93-104
  - 27 Masip J, Garrido E, Herrero C. Observers' decision moment in deception detection experiments: Its impact on judgment, accuracy, and confidence. *International Journal of Psychology*, 2006, 41(4): 304-319
  - 28 Blair JP, Levine TR, Shaw AS. Content in context improves deception detection accuracy. *Human Communication Research*, 2010, 36(3): 423-442
  - 29 Levine TR, McCornack SA. Behavioral adaptation, confidence, and heuristic-based explanations of the probing effect. *Human Communication Research*, 2001, 27(4): 471-502
  - 30 Kruglanski AW, Thompson EP. Persuasion by a single route: A view from the unimodel. *Psychological Inquiry*, 1999, 10(2): 83-109
  - 31 Kruglanski AW, Gigerenzer G. Intuitive and deliberate judgments are based on common principles. *Psychological Review*, 2011, 118(1): 97-109
  - 32 Keren G, Schul Y. Two is not always better than one. *Perspectives on Psychological Science*, 2009, 4(6): 533-550
- (收稿日期: 2012-06-06)