

# 中国北方部分地区北京谱系结核分枝杆菌群体遗传关系的分析

丁朋举 惠明 梁倩 张乾 李卫民 黄海荣

**【摘要】** 目的 应用分子遗传学方法探讨 234 株北京谱系结核分枝杆菌的起源进化及群体间基因流动特征。方法 对来源于中国北方五省区(黑龙江、吉林、辽宁、内蒙古和宁夏)234 株北京谱系结核分枝杆菌进行 24 位点可变数目串联重复序列(VNTR)基因分型,计算各 VNTR 位点的等位基因多态性( $h$ );从个体水平分析其系统发育,即构建 NJ 树和最小生成树;构建群体水平系统发育树,并在此基础上通过贝叶斯模型计算最近共祖年代;通过分子方差分析了解五省区菌株间的基因流动情况。结果 24 个 VNTR 位点的等位基因多态性较低( $h$  值:0.000~0.744)。234 株北京谱系结核分枝杆菌分散存在 NJ 树各个进化分支,最小生成树中约 62.0%(145/234)的菌株被划分到同一“克隆复合群”。群体水平系统发育树显示 234 株菌与 MIRU-VNTRplus 数据库(<http://www.miru-vntrplus.org>)中的北京谱系结核分枝杆菌的遗传关系最近(Bootstrap 值为 100);最近共祖年代为 5308 年(95%CI:4263~6470 年)。通过分子方差分析发现吉林与黑龙江、辽宁菌株之间,内蒙古与宁夏菌株之间遗传分化系数的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 中国北方五省区北京谱系结核分枝杆菌的遗传相似性较高,菌株间种系发生关系不明显。推测这些菌株由近期(约 5000 年前)结核分枝杆菌北京谱系的某一“克隆”进化而来。地理位置接近的区域,菌株间存在基因流动现象。

**【关键词】** 结核分枝杆菌,北京谱系;系统发育;分子方差分析;基因流动;最小跨度树

**Origin, phylogeny, and spread of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage in the five provinces of northern China** DING Peng-ju<sup>1</sup>, HUI Ming<sup>1</sup>, LIANG Qian<sup>2</sup>, ZHANG Qian<sup>3</sup>, LI Wei-min<sup>2</sup>, HUANG Hai-rong<sup>2</sup>. 1 College of Bioengineering, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001 China; 2 National Tuberculosis Clinical Laboratory of China, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Capital Medical University Affiliated Beijing Chest Hospital; 3 Institute of Genetics and Development Biology, China Academy of Sciences

Corresponding author: LI Wei-min, Email: lwm\_18@hotmail.com

This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (No. 81273144).

**【Abstract】** Objective Using methodology of molecular genetics to explore the origin, phylogen, and gene flow of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) Beijing lineage in the five provinces from northern China, including Heilongjiang, Jilin, Liaoning, Neimenggu and Ningxia. Methods 234 MTB Beijing lineage strains were genotyped by 24 Variable Number Tandem Repeat (VNTR), and the  $h$  (the allelic diversity) value of each VNTR locus was calculated. On individual level of phylogeny, it was constructed Neighbor-Joining (N-J) tree and minimum spanning tree (MST). Phylogenetic tree was built at the population level, and the most recent common ancestor (TMRCA) was estimated through Bayesian model. Molecular variance (AMOVA) was used to understand the gene flow among strains discovered from the five provinces. Results Allelic diversities of the 24 VNTR loci were low ( $h$ : 0.000-0.744). 234 strains of MTB Beijing lineage were dispersed in individual branch of the N-J tree, with 62.0% (145) of them grouped to the same “colonial complexes” in MST. At the population level, the evolution relationship of 234 strains appeared the

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.04.015

基金项目:国家自然科学基金(81273144)

作者单位:450001 郑州,河南工业大学(丁朋举、惠明);首都医科大学附属北京胸科医院北京市结核病胸部肿瘤研究所国家结核病临床实验室(梁倩、李卫民、黄海荣);中国科学院遗传与发育生物学研究所(张乾)

丁朋举、惠明同为第一作者

通信作者:李卫民, Email: lwm\_18@hotmail.com

closest to Beijing lineage, which was from MIRU-VNTRplus database, and the bootstrap was 100. The TMRCA was 5308 (95% CI: 4263–6470) years. Differences of pairwise  $F_{ST}$  values acquired by AMOVA between Jilin and Heilongjiang, Liaoning, Neimenggu and Ningxia, were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The genetic similarity of Beijing lineage MTB from the five provinces of northern China was high. The phylogeny branches had no characteristic dispersal in each province. It was speculated that these strains showed an evolution from a clone of MTB Beijing lineage (about 5000 years ago). The gene flow was taking place between neighboring zones.

**【Key words】** *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing lineage; Phylogeny; Analysis of molecular variance; Gene flow; Minimum spanning tree

结核病早在上百万年前就已侵扰着原始人类<sup>[1]</sup>, 至今仍是危害人类健康的重大传染性疾病。我国结核病主要由北京谱系结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)所致<sup>[2]</sup>(Spoligotyping 可以初步完成对北京谱系菌株的鉴定), 同时北京谱系也在全球范围广泛传播, 因而备受关注。Gagneux 和 Small<sup>[3]</sup> 研究提示, 单核苷酸多态性(SNP)和长片段序列缺失多态性(LSP)可作为系统进化的靶标定义 MTB 谱系, 但 24 位点可变数目串联重复序列(VNTR)的趋同指数(HI)为 0.172, 而 SNP 为 0.006。Supply 等<sup>[4]</sup>采用 24 位点 VNTR 的方法勾勒出全球 MTB 的起源进化。Pepperell 等<sup>[5]</sup>采用 SNP、VNTR 的方法结合分子方差分析(analysis of molecular variance, AMOVA), 描述了在加拿大 MTB 群内的基因流。由此可见, 系统发育理论早已渗入结核分子流行病学研究领域, 而结核分子流行病学又实现了传染源的追踪, 研究 MTB 的起源进化, 可从时间角度探讨其流行规律。为此本研究选择 24 位点 VNTR 这一遗传靶标, 探讨北京谱系 MTB 的起源、进化及其基因流动特征。

## 材料与方 法

1. 试验菌株: 243 株经 Spoligotyping 初步鉴定为北京基因型 MTB, 均来自 2007—2008 年全国结核病耐药基线调查北方五省区<sup>[6]</sup>(图 1)。其中有 9 株经传代培养未能长出菌落, 最后 234 株纳入研究。H37Rv 标准菌株由国家结核病临床实验室提供。

2. 主要试剂和仪器:  $2 \times$  Taq PCR Master Mix、100 bp DNA Ladder 为北京天根生化科技有限公司产品; ChemiDoc XRS 凝胶成像系统及 Quantity One 分析软件购自美国 Bio-Rad 公司。

3. 基因分型: DNA 提取参考文献[7], 24 位点 VNTR 基因分型方法参考文献[4]。用 Quantity One 软件将检测菌株呈现的 PCR 扩增指纹与 H37Rv 比较, 以 H37Rv 每个位点重复序列作为参照, 计算检测菌株各 VNTR 位点拷贝数。

4. 数据分析: 将 212 株菌的 24 位点 VNTR 数据连同 Spoligotyping 数据一并上传至 <http://www.miru-vntrplus.org> 进行菌株鉴定。参考文献[8]计算各 VNTR 位点的等位基因多态性(the allelic diversity,  $h$ )。结合 24 位点 VNTR 数据, 采用 NJ (Neighbor-Joining) 算法, 以 *M. prototuberculosis* (包含 *M. canettii*) 为外群构建个体水平系统发育树; 构建 234 株北京谱系 MTB 的最小生成树(minimum spanning tree, MST)以模拟群体菌株间的遗传结构。

本研究参考 Supply 等<sup>[4]</sup>的计算方法, 利用 MIRU-VNTRplus 数据库中 6 个谱系 MTB 的 24 位点 VNTR 数据, 基于贝叶斯模型分别计算最近共祖年代, 结果与 Supply 等一致, 提示该计算最近共祖年代的方法、软件和参数可靠。研究中仍参考 Supply 等的方法, 即参照 Nei 等<sup>[9]</sup>提出的  $D_A$  距离, 运用 NJ 算法, 采用 Populations 1.2.32 软件 (<http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin3>) 构建群体水平系统发育树, 结点处以 Bootstrap 值显示; 按 Behar 等<sup>[10]</sup>提出的每位点每年  $10^{-4}$  的突变速率和假定的  $10^3$  增长速率, 在简单逐步突变模型下, 利用 Ytime 软件计算北京谱系 MTB 的最近共祖年代。

本研究将每个省区的北京谱系 MTB 设定为一个群体, 依据 Nei 等<sup>[9]</sup>提出的  $D_A$  距离, 采用 Arlequin 3.5 软件通过 AMOVA 计算 Weir 和 Hill<sup>[11]</sup> 提出的成对群体间遗传分化系数( $F_{ST}$ )。

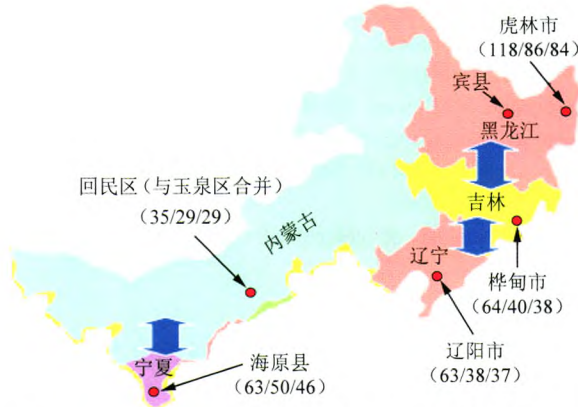
$$F_{ST} = \left[ \frac{\sum_{i=1}^P n_i F_{STi}}{\sum_{i=1}^P n_i} \right]$$

式中  $n_i$  为在第  $i$  个群体等位变异数量,  $P$  是群体总数;

$$\text{其中 } F_{STi} = \frac{\frac{1}{n} \left[ \frac{1}{P-1} SSD(AP) - \frac{1}{n} \frac{N}{N-P} SSD(WPi) \right]}{\sigma_i^2}$$

式中  $SSD(AP)$  是群体间的总平方和,  $SSD(WPi)$  是在第  $i$  个群体内的总平方和,  $N$  是基因型材料总数,  $\sigma_i^2$  是总的期望均方。

采用统计学方法比较  $F_{ST}$  间的差异(设定  $\alpha < 0.05$  为差异有统计学意义), 并推测其对应群之间是否存在基因群的流动。



注: ● 为各抽样调查点; 括号内数据分别表示抽样的菌株数/Spoligotyping 鉴定为北京基因型的菌株数/本研究纳入的菌株数; 其中黑龙江省的菌株数是宾县与虎林市两调查点合计; 蓝色双向箭头表示两地域菌株间遗传分化不明显, 存在一定的基因流动

图1 我国北方五省区 234 株北京谱系 MTB 分布及其菌株间基因流动情况

结 果

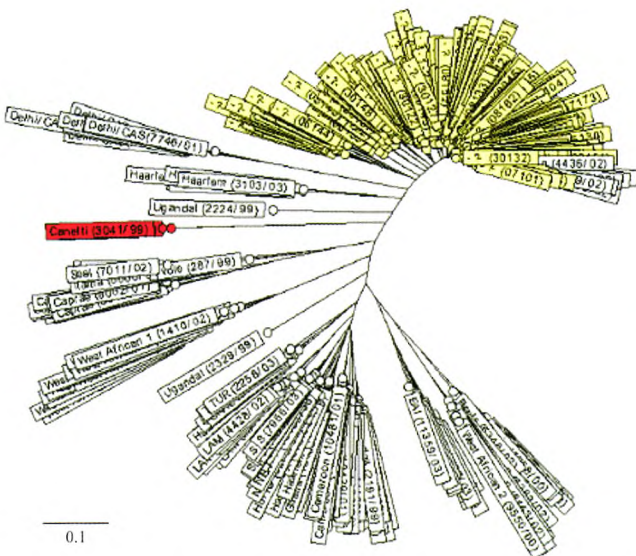
1. 24 个 VNTR 位点的等位基因多态性: 24 位点 VNTR 和 Spoligotyping 的菌株鉴定树 (图 2) 显示, 234 株菌均与 MIRU-VNTRplus 数据库中的北京谱系在同一分支上, 证实 234 株菌均为北京谱系 MTB, 但其等位基因多态性较低 (表 1), 其中 MIRU-20、MIRU-24 两位点不存在等位基因多态性 ( $h=0$ ), MIRU-2、MIRU-23、VNTR-2461 及 VNTR-3171 四个位点在部分地区菌株中不存在等位基因多态性 ( $h=0$ )。由此可见北京谱系 MTB 具有较高的遗传

相似性。

2. 个体水平系统发育分析: 采用 NJ 分析显示各地区菌株散在于各进化分支, 无明显地理差异 (图 3)。提示这些菌株可能由某一“克隆”进化而来。MST 中约 62.0% (145/234) 的菌株被划分到同一个“克隆复合群” (clonal complexes), 即图 4 标示为 CC1。在该“克隆复合群”中, 含有来自不同省份的菌株, 提示北京谱系 MTB 间较高的遗传相似性可能是由于近期的奠基者效应所致。

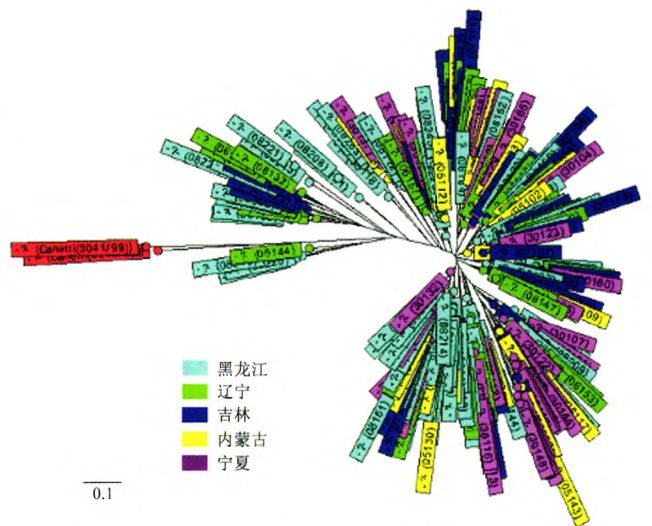
3. 北京谱系 MTB 最近共祖年代计算: 由群体水平系统发育树可见, 234 株北京谱系 MTB 与 MIRU-VNTRplus 数据库中 Beijing 谱系 MTB 的遗传关系最接近 (Bootstrap 值为 100), 处于同一分化支上, 其次是 CAS 谱系 (图 5)。分别计算 234 株北京谱系与 MIRU-VNTRplus 数据库中 Beijing 谱系及与 CAS 谱系 MTB 的最近共祖年代, 与本研究前期结果 (尚未发表) 接近。在此基础上, 计算 234 株北京谱系 MTB 的最近共祖年代 (表 2), 发现其最近共祖年代为 5308 (95% CI: 4263 ~ 6470) 年。说明这些菌株确实是由某一“克隆”在大约 5000 年前发生了一次扩展, 并伴随着人类的迁移活动不断传播进化而来。

4. 五省区北京谱系 MTB 的 AMOVA: 五省区的 234 株北京谱系 MTB 群体间变异占总变异的 2.79%, 提示五省区群体 (省) 菌株间存在差异。进一步分析 (表 3、图 1) 发现, 内蒙古与黑龙江、吉林和辽宁三省菌株  $F_{ST}$  间的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 提示这几个群体 (省) 菌株相互之间基因流动



注: 红色为外群参考菌株 *M. prototuberculosis* (包含 *M. canettii*); 黄色为本研究中涉及的 234 株北京基因型菌株; 白色为 MIRU-VNTR 数据库中的菌株

图 2 基于 24 位点 MIRU-VNTR 和 Spoligotyping 数据构建的 234 株北京基因型 MTB 菌株鉴定树



注: 红色为外群参考菌株 *M. prototuberculosis* (包含 *M. canettii*); 其余五色分别代表不同来源的菌株

图 3 234 株北京谱系 MTB 的 24 位点 MIRU-VNTR 系统发育分析



表 1 24 位点 VNTR 在 234 株北京谱系 MTB 中的等位基因多态性(h)

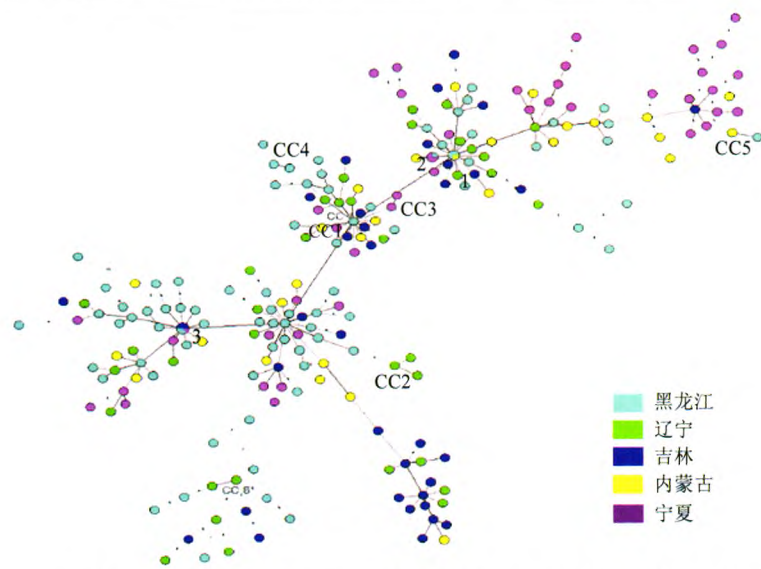
| 编号 | 基因组位置      | 位点         | h     |       |       |       |       | 综合    |
|----|------------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|    |            |            | 黑龙江   | 吉林    | 辽宁    | 内蒙古   | 宁夏    |       |
| 1  | H37Rv-2687 | MIRU-2     | 0.000 | 0.077 | 0.077 | 0.000 | 0.000 | 0.030 |
| 2  | H37Rv-0580 | MIRU-4     | 0.299 | 0.502 | 0.363 | 0.514 | 0.545 | 0.477 |
| 3  | H37Rv-0960 | MIRU-10    | 0.282 | 0.166 | 0.213 | 0.220 | 0.377 | 0.280 |
| 4  | H37Rv-1644 | MIRU-16    | 0.342 | 0.282 | 0.125 | 0.156 | 0.383 | 0.303 |
| 5  | H37Rv-2059 | MIRU-20    | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 6  | H37Rv-2531 | MIRU-23    | 0.125 | 0.087 | 0.000 | 0.100 | 0.000 | 0.063 |
| 7  | H37Rv-2687 | MIRU-24    | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 8  | H37Rv-2996 | MIRU-26    | 0.659 | 0.696 | 0.741 | 0.647 | 0.669 | 0.710 |
| 9  | H37Rv-3007 | MIRU-27    | 0.282 | 0.229 | 0.219 | 0.033 | 0.242 | 0.223 |
| 10 | H37Rv-3192 | MIRU-31    | 0.471 | 0.426 | 0.522 | 0.223 | 0.283 | 0.406 |
| 11 | H37Rv-4348 | MIRU-39    | 0.455 | 0.522 | 0.582 | 0.479 | 0.419 | 0.536 |
| 12 | H37Rv-0802 | MIRU-40    | 0.269 | 0.386 | 0.378 | 0.161 | 0.247 | 0.309 |
| 13 | H37Rv-1955 | VNTR-1955  | 0.534 | 0.444 | 0.579 | 0.477 | 0.571 | 0.564 |
| 14 | H37Rv-2347 | VNTR-2347  | 0.058 | 0.072 | 0.128 | 0.100 | 0.021 | 0.087 |
| 15 | H37Rv-0577 | ETR-C      | 0.058 | 0.026 | 0.125 | 0.161 | 0.021 | 0.087 |
| 16 | H37Rv-3690 | VNTR-3690  | 0.363 | 0.302 | 0.313 | 0.277 | 0.064 | 0.268 |
| 17 | H37Rv-4156 | VNTR-4156  | 0.147 | 0.162 | 0.170 | 0.317 | 0.545 | 0.290 |
| 18 | H37Rv-2401 | VNTR-2401  | 0.315 | 0.316 | 0.378 | 0.097 | 0.140 | 0.283 |
| 19 | H37Rv-0424 | VNTR-0424  | 0.675 | 0.673 | 0.696 | 0.610 | 0.523 | 0.672 |
| 20 | H37Rv-2461 | ETR-B      | 0.144 | 0.189 | 0.297 | 0.000 | 0.064 | 0.171 |
| 21 | H37Rv-4052 | VNTR-4052  | 0.673 | 0.722 | 0.681 | 0.600 | 0.698 | 0.720 |
| 22 | H37Rv-2165 | VNTR-2165  | 0.331 | 0.300 | 0.288 | 0.304 | 0.217 | 0.296 |
| 23 | H37Rv-3171 | VNTR-3171  | 0.125 | 0.103 | 0.000 | 0.100 | 0.000 | 0.071 |
| 24 | H37Rv-2163 | VNTR-2163b | 0.744 | 0.693 | 0.640 | 0.619 | 0.703 | 0.716 |

讨 论

本研究对来自我国北方五省区的 234 株北京谱系 MTB 进行 24 位点 VNTR 基因分型。通过计算 24 个 VNTR 位点的等位基因多态性,发现北京谱系 MTB 24 个 VNTR 位点等位基因多态性较低,提示北京谱系 MTB 遗传相似性较高。

本研究基于 24 位点 VNTR 数据,由个体水平 NJ 树可见五省区菌株均呈分散存在,不具有特征性进化分支;MST 显示约 62.0%(145/234)的菌株被划分到同一“克隆复合群”,同样提示所研究菌株间无明确的种系发生关系。因此从系统发育学角度推测这些菌株可能是某个北京谱系 MTB“克隆”在某个时间点上发生扩展的结果。

研究中还计算了北京谱系 MTB“克隆”的最近共祖年代。提示五省区的北京谱系 MTB 与 MIRU-VNTRplus 数据库中的 Beijing 谱系 MTB 遗传关系最接近,且 Bootstrap 值为 100,接近真实的进化关系。在此基础上通过贝叶斯算法估算五省区北京谱系 MTB 的最近共祖年代约为 5000 年(计算值为 5308 年),该时间范围与我国人类文明发展史相吻合。因此推测这是由于某个北京谱系 MTB“克隆”在大约 5000 年前发生了一次扩展后,随着人类活动而不断传播流行。那么在传播流行过程中,结核分枝杆菌仅是在不断的“拷贝”,还是伴随着遗传变异呢?为此本研究又从空间角度分析了不同地区北京谱系 MTB 的分化特征。通过 AMOVA 发现 234 株北京谱系 MTB 菌株间的变异主要来自群体(省)内菌株之间,且各省区之间存在明显的遗传分化不均衡性。Pepperell 等<sup>[5]</sup>通过分析在加拿大流行的不同谱系 MTB 的



注:每个圆代表一个 VNTR-24 基因型,其大小对应拥有该基因型菌株的数量,不同颜色代表各地菌株,1~3 编号标记了 3 个包含混合基因型的 VNTR-24 簇

图 4 234 株北京谱系 MTB 基于 24 位点 VNTR 的 MST

遗传分化系数提示,DS6Q<sup>uebc</sup> 亚系在魁北克、安大略湖、萨斯喀彻温省以及阿尔伯特省间的差异无统计学意义,该亚谱系在四省之间存在基因流动,且与皮毛贸易有关。由此可见不同地理群体菌株间遗传分化系数如无差异,则表明各地 MTB 菌株在基因水平

不明显;宁夏与黑龙江、吉林和辽宁三省菌株亦是如此。同时还发现吉林与黑龙江、辽宁两省菌株,内蒙古与宁夏菌株  $F_{ST}$  间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示这几个群体(省)菌株之间存在基因流动现象。

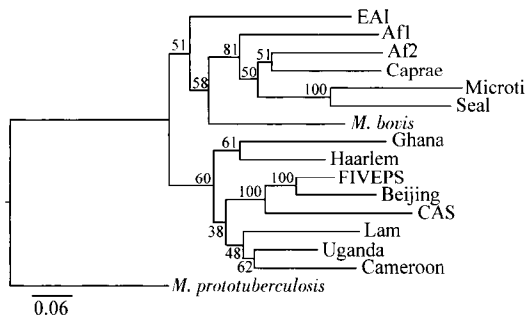


图 5 234 株北京谱系 MTB 群体水平系统发育树

上存在交流。本研究提示内蒙古、宁夏与黑龙江、吉林、辽宁菌株遗传分化系数之间存在差异,则不存在基因流动现象;吉林与黑龙江、辽宁菌株遗传分化系

表 2 234 株北京谱系 MTB 的最近共祖年代估算(TMRCA)

| TMRCA          | 最近共祖年代 | 95%CI           |
|----------------|--------|-----------------|
| FIVEPS-FIVEPS  | 5 308  | 4 263 ~ 6 470   |
| FIVEPS-Beijing | 8 019  | 6 623 ~ 9 468   |
| FIVEPS-CAS     | 16 730 | 14 253 ~ 19 220 |

数间不存在差异,则存在基因流动现象。表明基因流动受地理位置影响,即相邻地域菌株间存在基因流动的可能性较大。

(本研究承蒙中国疾病预防控制中心国家结核病参比实验室赵雁林主任、中国科学院遗传与发育生物学研究所王沂教授指导;并得到首都医科大学附属北京胸科医院国家结核病临床实验室姜广路、戴广明、于霞、王桂荣、付育红、赵立平和王晓波等的协助)

表 3 北京谱系 MTB 不同地理(省)群体菌株间的 AMOVA

| 群体(省)<br>菌株 | 黑龙江      |       |                 | 吉林       |       |                 | 辽宁       |       |                 | 内蒙古      |       |                 |
|-------------|----------|-------|-----------------|----------|-------|-----------------|----------|-------|-----------------|----------|-------|-----------------|
|             | $F_{ST}$ | $P$ 值 | $\alpha < 0.05$ | $F_{ST}$ | $P$ 值 | $\alpha < 0.05$ | $F_{ST}$ | $P$ 值 | $\alpha < 0.05$ | $F_{ST}$ | $P$ 值 | $\alpha < 0.05$ |
| 吉林          | 0.023    | 0.078 | -               |          |       |                 |          |       |                 |          |       |                 |
| 辽宁          | 0.026    | 0.030 | +               | 0.017    | 0.443 | -               |          |       |                 |          |       |                 |
| 内蒙古         | 0.035    | 0.080 | +               | 0.040    | 0.024 | +               | 0.036    | 0.032 | +               |          |       |                 |
| 宁夏          | 0.060    | 0.000 | +               | 0.070    | 0.000 | +               | 0.075    | 0.000 | +               | 0.022    | 0.216 | -               |

参 考 文 献

[1] Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. PLoS Pathog, 2005, 1(1):55.

[2] Soilingen DV, Qian L, Haas PE, et al. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia. J Clin Microbiol, 1995, 33(12):3234-3238.

[3] Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development. Lancet Infect Dis, 2007, 7(5):328-337.

[4] Supply P, Allix C, Lesjean S, et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol, 2006, 44(12):4498-4510.

[5] Pepperell CS, Granka JM, Alexander DC, et al. Dispersal of *Mycobacterium tuberculosis* via the Canadian fur trade. PNAS, 2011, 108(16):6526-6531.

[6] Pang Y, Zhou Y, Zhao B, et al. Spoligotyping and drug resistance analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains from national survey in China. PLoS One, 2012, 7(3):e32976.

[7] Khan IU, Yadav JS. Development of a single-tube, cell lysis-based, genus-specific PCR method for rapid identification of mycobacteria: optimization of cell lysis, PCR primers and conditions, and restriction pattern analysis. J Clin Microbiol, 2004, 42(1):453-457.

[8] Selander RK, Caugant DA, Ochman H. Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial population genetics and systematics. Appl Environ Microbiol, 1986, 51(5):873-884.

[9] Nei M, Tajima F, Tateno Y, et al. Accuracy of estimated phylogenetic trees from molecular data II. Gene frequency data. J Mol Evol, 1983, 19(2):153-170.

[10] Behar DM, Thomas MG, Skorecki K, et al. Multiple origins of ashkenazi levites: Y chromosome evidence for both near Eastern and European ancestries. Am J Hum Genet, 2003, 73(4):768-779.

[11] Weir BS, Hill WG. Estimating F-statistics. Ann Rev Genet, 2002, 36:721-750.

(收稿日期:2012-09-25)

(本文编辑:张林东)