

# X 染色体失活与逃逸

冼诗瑶 译 周祎 校

(中山大学附属第一医院 妇产科胎儿中心;广东 广州 510080)

**【摘要】** X 染色体失活是一种可以导致雌性哺乳类动物随机沉默其中一条 X 染色体的现象,它在 1961 年被 Mary Mary Lyon 所发现。Mary Frances Lyon 于 2014 年去世,谨以此综述献给 Mary Frances Lyon。她曾经推测出许多 X 染色体失活的特征,例如 X 失活中心的存在、L1 元件在沉默传播中的作用及 X 失活逃逸基因的存在。本文将以其的研究成果作为引子总结这一领域的研究进展。

**【关键词】** X 染色体;X 失活;X 失活逃逸

## 1 Lyon 定律

“这种嵌合表型可能是由于胚胎发育早期出现了 X 染色体的随机失活所导致的”<sup>[1]</sup>

“因此,人类性连锁基因杂合子表现的差异性是人类表型差异的其中一种类型,而这种现象与假设存在 X 染色体随机失活所预测的结果是一致的。”<sup>[2]</sup>

通过对雌性老鼠 X 连锁的皮毛颜色(例如,斑纹)控制基因突变的杂合性研究,结合 1959 年 Welshons 和 Russell<sup>[3]</sup>发现 X0 老鼠可以存活的现象,以及 1960 年 Ohno 和 Hauschka<sup>[4]</sup>发现雌性细胞中含有异固缩的 X 染色体的研究成果,Mary Lyon<sup>[1]</sup>在 1961 年提出了她的 X 染色体失活(X-chromosome inactivation,XCI)假说。她认为老鼠皮毛颜色的多样化是由于不同细胞内出现了 X 染色体随机失活并随后克隆式增长繁殖所导致的。类似的皮毛杂色现象也见于拥有 X 染色体发生常染色体 Cattanach 插入的雌性老鼠身上。Mary Lyon 预测,她的 XCI 假说同样适用于人类<sup>[2]</sup>,而她这个假说现在已被认为是定律了。XCI 的主要效果是使哺乳类动物中雌雄间 X 连锁基因表达剂量平衡,形成剂量补偿效应。另一种使 X 连锁基因与常染色体间基因表达平衡的剂量补偿机制为上调活性 X 染色体上的基因表达水平<sup>[5,6]</sup>。因此 XCI 也防止了具有两

条 X 染色体的雌性细胞中 X-连锁基因出现过度表达<sup>[7]</sup>。早期对于雌性老鼠移植前胚胎的研究证实了 X 连锁基因存在半表达现象,因此确定了随机 XCI 的发生时机<sup>[8,9]</sup>。雌性 X 连锁等位基因的其中之一沉默,随后会将这种沉默克隆式地传递给下一代的体细胞。Mary Lyon<sup>[10]</sup>提出了 XCI 的 3 个主要步骤:启动、传播和维持。

## 2 X 失活中心和 XCI 启动

“因此 X 染色体失活的发生并不是每个点独立进行的,可能存在一些失活中心,而失活则是从这些中心向外传播的。”<sup>[11]</sup>

当发生 X 染色体和常染色体发生易位时,基因沉默现象可蔓延到易位至 X 染色体的常染色体片段上。基于这个研究结果,Lyon 和 Russell<sup>[11,12]</sup>提出了 XCI 的启动需要有一个 X 失活中心(X-inactivation centre,XIC)存在的假设。随后通过对其他 X 染色体与常染色体易位或其他类型的 X 染色体重组病例中 XCI 形式的研究,老鼠和人类 X 染色体上的 XIC 区域定位也被确认了<sup>[13,14]</sup>。接下来的研究方向就是寻找 XIC 中启动必须的关键分子元件。

最终发现这个关键元件是一个编码一种叫 X 失活特异转录本(X inactivate-specific transcript,*Xist*)的长非编码 RNA 的基因。*XIST* 是由 Carolyn Brown 和 Hunt Willard 首次在人类中发现的。他们结合 *XIST* 在 XIC 中的定位以及在人类体细

胞中它仅特异存在于女性个体中这一独特表达模式,找到了这种长非编码 RNA 就是 XCI 的关键因素<sup>[15,16]</sup>。类似的 *Xist* 基因随后在老鼠中被发现,并且发现其在老鼠胚胎发育的关键时期中表达<sup>[17,18]</sup>。*XIST/Xist* RNA 顺式覆盖在失活的 X 染色体上,因此通过标记 RNA-FISH 的方法可以在体细胞细胞核内发现 *XIST/Xist* RNA 呈现为云团状信号<sup>[19]</sup>。随后的研究表明,将含有 *Xist* 的 XIC 插入至常染色体中可以诱导出现远距离的沉默,以及 *Xist* 的缺失和突变会干扰 XCI 功能<sup>[20,21]</sup>。*Xist* 及 XIC 内的所有元件(包括其他 lncRNAs 和控制元件)的作用目前仍处于进一步研究阶段<sup>[22,23]</sup>。在老鼠的早期发育中存在两个沉默期,第一次沉默期发生在受精后第 4 天,此时,父源性 X 染色体发生印迹失活(imprinted XCI)<sup>[24]</sup>。这种父源性 X 染色体印迹失活持续存在于胚外细胞团中<sup>[25,26]</sup>,与此同时,内细胞团随后发生 X 染色体复活并在囊胚期发生随机 XCI<sup>[27]</sup>。XCI 取决于 *Xist* 的表达水平,而 *Xist* 的表达则受控于其反义 RNA *Tsix* 及 XIC 中一系列 lncRNAs<sup>[28]</sup>。在 XIC 中也包含着蛋白编码基因 *Rnfl2*,其表达产物可以剂量依赖性地激活 *Xist* 的表达<sup>[29]</sup>。全能因子如 OCT4 及 NANOG 通过调控 *Xist* 及 *Tsix* 的表达,防止如胚胎干细胞(ES)这样的多功能细胞出现 XCI<sup>[30]</sup>。培育干细胞的诱导分化可以激发随机 XCI 发生,这一现象大大的促进了实验研究的发展。

令人意外的是,在人类和兔子中,XCI 的启动是延迟的,父源性和母源性的 X 染色体于发育早期的一部分细胞中发生随机沉默<sup>[31]</sup>,因此,跳过了在老鼠中所观察到的印迹 XCI 这一步骤。同样 XIC 的构成和作用在人类和老鼠间也是存在差异的。在老鼠中反义 *Tsix* RNA 和/或它的转录本在老鼠的 *Xist* 调节中发挥着关键作用,但在人类中则不然<sup>[32]</sup>。还有一些关键的问题仍悬而未决,例如:保证二倍体细胞中仅一条 X 染色体保持活化状态的机制是什么;*Tsix* 可能可以阻止活化的 X 发生沉默<sup>[33]</sup>。哪一条 X 染色体发生沉默的选择机制目前仍未明晰,其中一个重要的因素是 X 控制元件(*Xce*)位点<sup>[34]</sup>,但它的分子结构仍未被确认<sup>[35,36]</sup>。

一个可能的假设是,XIC 中的拓扑结构域的结构振动可能影响每个细胞的 XCI 的选择<sup>[37]</sup>。同样,也有假设认为 XCI 的启动也是随机的,随后选择出具有正确表达数量,即二倍体细胞中仅一条 X 染色体表达的细胞<sup>[38]</sup>。

### 3 XCI 的传播

“X 染色体中尤其富含 LINE 类型的分散重复元件,它们可能是促进和推动 *XIST* mRNA 传播的要素。”<sup>[39]</sup>

Gartler 和 Riggs<sup>[40]</sup>最先提出可能存在一些站点式的位点可以帮助失活 X 染色体上沉默的传播。然而 *Xist* RNA 究竟是如何在 X 染色体上传播的目前仍存在争议<sup>[41,42]</sup>。一个可能的模式是 *Xist* RNA 会跳跃式地与特定的位点结合,并从有限数量的募集位点上向外传播<sup>[43]</sup>。高分辨率显微镜下进行单细胞观察时可以看到在失活 X 染色体上存在的 *Xist*RNA 量比通过先前公牛细胞研究结果推测的量要少,提示 *Xist* RNA 的传播可能存在着“击-跑模式”(hit and run model)<sup>[44]</sup>。另外,很重要的是,新的研究确定了一些被 *Xist* RNA 所募集的蛋白,而这些蛋白会直接或间接地促进基因沉默的发生<sup>[45-47]</sup>。例如,SHARP(也称作 SPEN)会与 *Xist* 相互作用,并募集可以活化组蛋白脱乙酰酶 HDAC3 的 SMRT,从而促进沉默发生<sup>[46]</sup>。在 *Xist* RNA 募集的成分中,数量最多的蛋白质是核基质蛋白 HndrnpK,它参与到 RRC1 和 PRC2 复合物的募集中,从而导致抑制标记物 H2AK119ub 和 H3K27me3 的沉积<sup>[45-48]</sup>。在沉默建立的早期会发生一系列的组蛋白修饰,包括:组蛋白的去乙酰化,H3K27 的甲基化,H3K119 的泛素化<sup>[49-53]</sup>。在 *Xist* 基因中的 A-重复序列是基因沉默的基本要素<sup>[54]</sup>,并且是结合相互作用因子的关键要素<sup>[45]</sup>。一些要素可以将 *Xist* RNA 连接至经特殊表观遗传修饰可以维持基因沉默稳定并可遗传的复合物中,而这些重要要素也被陆续的发现(详见“维持”)<sup>[23]</sup>。

“……这种情况同样会出现在易位至 X 染色体的常染色体上。”<sup>[1]</sup>

*XIST/Xist* RNA 介导的顺式传播的沉默同样

可以通过募集沉默因子扩散至因易位或插入而连接至失活 X 染色体上的常染色体片段中。但是发生在这些常染色体片段上的沉默并不像 X 染色体上的彻底<sup>[55]</sup>, 这提示 X 染色体上富含的一些特殊元素可协助 XCI 的传播和维持。Mary Lyon<sup>[10]</sup> 提出这一关键元素可能是 X 染色体上富含的 LINE1 重复片段。事实上, 失活 X 染色体的固缩核心中特别富含 L1 元件的<sup>[56,57]</sup>。因此, 在基本不含有 L1 元件的常染色体片段中观察到是效率低下且不连续的失活传播<sup>[58]</sup>。然而, 由于细胞的选择机制在 X: 常染色体相互易位的病例中起到重要的作用, 因此对于这种情况的解读需要谨慎<sup>[59]</sup>。关于 *XIST* 可以顺式作用至常染色体并导致其沉默的作用有一个有趣的应用, 即将一个高表达的 *XIST* 转基因插入至人类 21-三体细胞中的其中一个 21 号染色体上, 从而对 21-三体实现纠正<sup>[60]</sup>。通过这种方法恢复正常基因表达及细胞表型, 这一手段同时也为唐氏综合征及其他常染色体三体疾病患者, 或至少是对于一些可接受治疗的细胞如骨髓细胞, 提供了一个治疗的希望。

#### 4 XCI 的维持

“因此, 目前认为甲基化是传播发生后, 维持失活的机制的一部分。”<sup>[61]</sup>

在早期的研究当中, 确认了沉默维持的一个重要的分子特点, 即 X-连锁基因 CpG 岛上发生了 DNA 甲基化<sup>[40,62]</sup>。通过实验科学家得到了一个特殊的发现, 一个含有 X-连锁基因 HPRT 的甲基化 DNA 质粒, 经转染至 HRPT 缺陷的细胞中时会保持沉默, 但当将 DNA 上的 5-氮胞苷甲基化去除后, 它将重新恢复活性<sup>[63-65]</sup>。XCI 的维持也有赖于早期发育中逐步加入的组蛋白修饰(详见“传播”)。随后发生的事件包括将组蛋白 H2A 取代为巨组蛋白 H2A<sup>[66]</sup>, 以及被甲基化酶 Dnmt3a/b 介导的 DNA CpG 岛甲基化及 Dnmt1 酶所介导的甲基化维持<sup>[67]</sup>。不同的基因由于表观遗传的变化而在不同时期出现沉默<sup>[68]</sup>。XCI 的维持需要 *Xist*RNA、组蛋白修饰和 DNA 甲基化的相互协同作用<sup>[69]</sup>。但是这三要素中任意丢失其中一个要素不一定会影响到沉

默。例如 EED, 作为调节 H3K27me2 的 PRC2 复合物的一个组成部分, 对于胚胎 XCI 的启动及维持是可有可无的<sup>[70]</sup>。

#### 5 X 染色体的 3D 结构

“Ohno 和 Hauschka<sup>[4]</sup> 提供的细胞学证据表明, 在雌性小鼠的多种组织细胞中都存在 1 条异固缩的染色体。”<sup>[2]</sup>

失活的 X 染色体会形成 Barr 小体<sup>[71]</sup>, 并呈现为雌性细胞细胞间期细胞核内的异固缩结构<sup>[4]</sup>。最初揭秘失活 X 染色体固缩形态是通过包括 Hi-C 的染色质构象研究进行全基因组染色质结构分析实现的。在人类和老鼠中, 失活的 X 染色体都形成了一个被一个界限结构分隔, 具有两个超级结构域的双极结构<sup>[47,57,72]</sup>。在人和老鼠之间, 这两个超级结构域是有区别的, 但是分隔这两个结构域的界限结构则是特别保守并包含着大随体位点 *Dxz4* 的<sup>[57]</sup>, *Dxz4* 会特异性将 CTCF 连接至失活的 X 染色体上<sup>[73-75]</sup>, 而 CTCF 则是一个广为人知的锌指蛋白, 它可以在拓扑相关结构域(TADs)里协助组织染色质<sup>[76]</sup>。在老鼠中, 失活 X 染色体上超级结构域间的界限区域似乎是一个核仁相关结构域<sup>[57]</sup>。

“X 染色体贴附于某一位点是否是其中可能的机制, 通过对胚胎这一时期精细结构的研究可能能为我们提供其中的一些线索。”<sup>[77]</sup>

Mary Lyon<sup>[77]</sup> 推测, 失活的 X 染色体通常会占据细胞核的一个固定的区域。这些区域可以位于靠近核膜<sup>[71]</sup> 或靠近核仁处<sup>[78]</sup>。后来, 在其他系统中通过观察也得到相同的发现, 这提示在核纤层和/或核仁处, 存在某些成分对异染色质起到了“魔术贴”式的作用<sup>[79]</sup>。有趣的是, *XIST* 的相互作用因子中包含有可以帮助将染色体锚定至核膜上的蛋白质, 例如核纤层 B 受体(lamin B receptor, LBR)<sup>[45-47]</sup>。我们自己的数据显示, 一些特异性元件如 *lncRNA* 基因、*Firre* 及 *Dxz4*, 可促进失活的 X 染色体向核仁靠拢。而 *Firre* 及 *Dxz4* 还可以特异性地将 CTCF 连接至失活的 X 染色体上。敲除 *Firre* 可引起 X 染色体上抑制标记 H3K27me3 的缺失, 这提示着异染色质的维持可能与位置效应有关<sup>[80]</sup>。

## 6 X染色体的复活

“通过对 Oct 这一真正的 X-连锁基因的观察发现,我们得到了年龄相关的 X 染色体失活稳定性下降机制的首个证据。”<sup>[81]</sup>

X 染色体在雌性生物中的变化表现为失活和复活的循环演变过程<sup>[40,82]</sup>。在雌性的原始生殖细胞中,两条 X 染色体通过一系列的变化过程重新复活,而在这个复活过程当中,靠近 Xist 的基因复活得最晚<sup>[83]</sup>。这个复活的过程确保了每个单倍体的雌性生殖细胞都包含着一条活化的 X 染色体。有趣的是,从雌性生殖细胞分裂而成的单倍体细胞中由于活化 X 的表达上调,会产生 X:常染色体高表达比率现象<sup>[84]</sup>。精子中大部分 X 染色体本处于失活状态,但紧随着受精的发生,这些父源性 X 染色体会重新复活<sup>[85]</sup>。而第二波 X 染色体复活则发生在再次出现随机 XCI 启动前的囊胚期,此时, X 染色体复活出现在内细胞团当中<sup>[27]</sup>。在出现复活现象的细胞内, XIST 会发生沉默,同时组蛋白抑制标记也会消失<sup>[86]</sup>。

Mary Lyon 在 1987 年首次描述了体细胞中可以出现年龄相关的 X 染色体复活现象<sup>[81]</sup>。异常的复活也可以出现在先天性或获得性疾病当中(详见下文)。例如:在 ICF 综合征中可以出现异常的 X-连锁基因表达,而这个现象是由于甲基化酶 Dnmt3b 的突变引起的<sup>[87]</sup>。虽然体细胞内并不需要 XIST/Xist 的持续存在来维持沉默<sup>[88]</sup>,但是实验表明诱导小鼠 Xist 缺失可以导致 X 染色体的复活并在一段较长时间后导致小鼠癌症发生<sup>[89]</sup>。复活也可以在由体细胞去分化所产生的诱导干细胞(iPS cells)中被诱导出现<sup>[90]</sup>。这种现象在小鼠中通过加入全能因子就可以轻易地诱导产生,但是在人类中则不然,因为人类细胞存在着更为复杂多样的调控机制<sup>[90]</sup>。在未分化人类干细胞系中观察到两条活化的 X 染色体是非常罕见的,除非它们仍然处于一个“幼稚”阶段<sup>[91]</sup>。有趣的是,早于丢失 XIST RNA 前,人类的多功能干细胞上会先伴随覆盖着 lncRNA XACT<sup>[92]</sup>。

## 7 XCI 逃逸

“人类中可能并不会出现一条 X 染色体的完全失活,或人类 X 染色体失活的机制在某些地方与老鼠不尽相同……”

“另外一个可能的解释就是,人类的 X 染色体上存在一些短的成对片段,正常情况下并不发生失活,而这些片段若出现缺失或者重复可以导致异常表型的发生。”<sup>[2]</sup>

Mary Lyon<sup>[2]</sup>推测,一些位于 X 和 Y 染色体拟常染色质区域(pseudoautosomal region, PAR)的成对基因可能会存在 XCI 逃逸。当时她对于 X0 小鼠和 45, X 女性的表型差异感到非常困惑,因为 X0 小鼠是可以正常生育的,但是 45, X 女性则会出现异常表型和不孕。随后的研究表明,老鼠和人类的 PAR 中所包含的基因差异非常大<sup>[93]</sup>。此外,两者在 PAR 区域以外的逃逸基因也存在着巨大的差异<sup>[94]</sup>。在人类中,有 15% 的 X-连锁基因会出现 XCI 逃逸,但在老鼠中这个比例仅为 3%-7%<sup>[95,96]</sup>。部分位于 PAR 区域外的逃逸基因存在有 Y-连锁的同源区域<sup>[97]</sup>。事实上,在许多哺乳类动物的性染色体上都存在这样的一系列类似的 X/Y 基因,可能是因为它们编码的是一些高度剂量敏感的关键蛋白<sup>[98,99]</sup>。

不同组织和不同个体间的 XCI 逃逸是不一样的。我们利用最近完成的一个关于 X 染色体失活和逃逸的研究,研究中我们利用 RNA 测序的方法检测基于常见 SNPs 位点出现 XCI 偏倚的 F1 代小鼠的多种组织进行等位基因-特异表达检测<sup>[100]</sup>。发现有一部分逃逸基因在组织间是相同的,但剩余的一部分则具有组织特异性。有趣的是有许多在成年老鼠组织中发现的 XCI 逃逸基因与先前胎盘滋养细胞中检测出的逃逸基因是不一样的。在胎盘滋养细胞中 XCI 为父源性印迹,由此提示印迹和随机 XCI 间存在非常重大的差异<sup>[101-103]</sup>。此外,在失活的 X 染色体上的某些特定基因的表达水平在组织间也可以有很大的差异,这就意味着逃逸现象具有组织特异的剂量效应。因此, XCI 逃逸可能是一种具有组织特异性的性别差异现象。在人类的 SNP

研究中,同样也显示出这种组织和个体差异性<sup>[104]</sup>。通过对 X-连锁 CpG 岛及基因上差异性甲基化程度的检测可以帮助鉴定人类组织中的逃逸基因<sup>[105-107]</sup>。事实上,在 XCI 相关抑制标志区域的逃逸基因比较稀少,但在活性基因转录区域则比较丰富<sup>[108]</sup>。此外,逃逸基因都位于失活 X 染色体沉默结构域的外围区域,并且显然它们之间存在着相互作用<sup>[57,109]</sup>。

逃逸基因中还存在着这样一种类型,它们在 Y 染色体上缺乏相对应的同源区域,被认为可能是基因表达性别特异性差异的来源,因此成为了性别特异性表型的研究对象<sup>[108]</sup>。其中一个例子就是组蛋白去甲基化酶 KDM6A,它的编码基因在许多物种中都出现了 XCI 逃逸。*Kdm6a* 在雌性细胞中具有更高的表达,并可以调节一系列生殖相关的同源框基因(*Rhox6* and *Rhox9*),使其以雌性生物特性方式表达<sup>[110]</sup>。但至于其他逃逸基因是否参与影响性别特异性差异,目前仍需要进一步研究。

## 8 XCI、X 非整倍体及疾病

“X0 的女性和 XXY 男性会出现多种异常,以及 X0 的女性和 X0 的老鼠在表型上是具有差异的,这些问题仍然是个迷。”<sup>[2]</sup>

逃逸基因的剂量取决于 X 染色体的数量,因此逃逸基因是 X 染色体非整倍体相关异常表型的研究对象。事实上,逃逸基因(PAR 或非 PAR 区域)的拷贝数异常,目前被认为与 Turner 和 Klinefelter 综合征的异常表型有关<sup>[111-113]</sup>。例如,失去了位于 PAR 区域的 *SHOX* 基因一个的拷贝导致了 Turner 综合征患者身材矮小的表型,而存在 3 个拷贝 *SHOX* 基因的 XXY 个体则具有高大的身材<sup>[114]</sup>。一些特殊的逃逸基因与精神缺陷有关,例如:*KDM5C* 和 *IQSEC2* 的缺失或突变无论男性或女性均可以导致 X-连锁的智力缺陷,符合剂量敏感性<sup>[115-117]</sup>。此外,认知缺陷也曾被报道出现在携带 *KDM5C* 和 *IQSEC2* 基因微重复的患者当中,这与其异常的高表达有关<sup>[118]</sup>。同样,在 Kabuki 综合征的患者身上也发现了 *KDM6A* 的突变和缺失,而这个综合征的主要表现为,智力缺陷、生长发育迟缓、

骨骼发育异常以及内脏畸形<sup>[119,120]</sup>。该基因突变的女性携带者也会出现异常表型,与剂量异常相符<sup>[121]</sup>。在这些病人当中,某些患者的表型与部分 Turner 综合征的症状重叠,被命名为 Tuener-Kabuki 综合征,提示可能还潜在某些相关的基因发生了 XCI 逃逸。

X-连锁突变所导致的疾病在男性和女性间具有很大的表型差异。男性携带者通常会发病。由于男性仅有一条 X 染色体,因此隐性突变即可导致异常表型。而女性携带者则可以通过表达正常等位基因的细胞补偿,或通过出现强烈的失活偏倚来保证正常等位基因的表达<sup>[6]</sup>。X 染色体失活偏倚可以广泛存在于体内,或者仅存在于极需基因正确表达的组织当中<sup>[122]</sup>。随机分布的具有一条活性 X 染色体的补偿细胞可以广泛存在,这一现象在最近的一个雌性小鼠实验中被证实。试验中,雌性小鼠的每个等位基因上都连接上了一个 X-连锁荧光信号,通过这些荧光信号可以在原位上看到 XCI 的分布情况,并意外地发现 XCI 偏倚广泛存在<sup>[123]</sup>。例如,一只老鼠一半的大脑组织存在母源性 X 沉默,而另外一半大脑组织出现父源性 X 沉默。

逃逸基因在正常剂量下发生突变也与非先天性疾病相关。例如 *KDM6A* 突变在肾癌和其他癌症中都有被发现<sup>[124,125]</sup>。有趣的是,*KDM6A* 在急性 T 淋巴瘤母细胞性白血病当中看似表现为一个性别特异性的肿瘤抑制因子,而这种疾病仅在男性患者中存在去甲基化酶的失活突变<sup>[126]</sup>。此外,异常的 X 染色体低甲基化伴随失去部分或 1 整条 X 染色体可以出现在乳腺癌细胞当中<sup>[127]</sup>。广泛的 X 染色体复活也在乳腺癌当中被发现<sup>[128]</sup>。

## 9 总结

总而言之,Mary Lyon 提出的 X 染色体失活定律不仅帮助我们理解了基因沉默的基本原则、异染色质结构和细胞核构成,还引导我们进一步发现了一些如 lncRNAXist 那样的新的关键因素,帮助我们对 X-连锁疾病和性别特异性差异产生更深入的认识。

## 参 考 文 献

- [1] Lyon M. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L)[J]. *Nature*, 1961,190:372-373.
- [2] Lyon MF. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome[J]. *Am J Hum Genet*,1962,14:135-148.
- [3] Welshons WJ, Russell LB. The Y-chromosome as the bearer of male determining factors in the mouse[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1959,45:560-566.
- [4] Ohno S, Hauschka TS. Allocyclus of the X-chromosome in tumors and normal tissues[J]. *Cancer Res*, 1960, 20: 541-545.
- [5] Distechi CM. Dosage compensation of the sex chromosomes [J]. *Annu Rev Genet*,2012,46:537-560.
- [6] Deng X, Berletch JB, Nguyen DK, et al. X chromosome regulation: diverse patterns in development, tissues and disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2014,15:367-378.
- [7] Lin H, Halsall JA, Antczak P, et al. Relative overexpression of X-linked genes in mouse embryonic stem cells is consistent with Ohno's hypothesis [J]. *Nat Genet*, 2011, 43: 1169-1170. author reply 1171 - 1172.
- [8] Epstein CJ, Smith S, Travis B, et al. Both X chromosomes function before visible X-chromosome inactivation in female mouse embryos[J]. *Nature*, 1978,274:500-503.
- [9] Kratzer PG, Gartler SM. HGPRT activity changes in preimplantation mouse embryos[J]. *Nature*,1978,274:503-504.
- [10] Lyon MF. The William Allan memorial award address: X-chromosome inactivation and the location and expression of X-linked genes[J]. *Am J Hum Genet*, 1988,42:8-16.
- [11] Lyon MF, Searle AG, Ford CE, et al. A mouse translocation suppressing sex-linked variegation[J]. *Cytogenetics*, 1964,3: 306-323.
- [12] Russell LB. Another Look at the Single-Active-X Hypothesis [J]. *Trans NY AcadSci*, 1964,26:726-736.
- [13] Brockdorff N, Kay G, Smith S, et al. High-density molecular map of the central span of the mouse X chromosome[J]. *Genomics*, 1991,10:17-22.
- [14] Leppig KA, Brown CJ, Bressler SL, et al. Mapping of the distal boundary of the X-inactivation center in a rearranged X chromosome from a female expressing *XIST*[J]. *Hum Mol Genet*, 1993,2:883-887.
- [15] Brown CJ, Ballabio A, Rupert JL, et al. A gene from the region of the human X inactivation center is expressed exclusively from the inactive X chromosome[J]. *Nature*, 1991, 349:38-44.
- [16] Brown CJ, Hendrich BD, Rupert JL, et al. The human *XIST* gene: analysis of a 17 kb inactive X-specific RNA that contains conserved repeats and is highly localized within the nucleus[J]. *Cell*, 1992,71:527-542.
- [17] Brockdorff N, Ashworth A, Kay GF, et al. The product of the mouse *Xist* gene is a 15 kb inactive X-specific transcript containing no conserved ORF and located in the nucleus[J]. *Cell*, 1992,71:515-526.
- [18] Kay GF, Penny GD, Patel D, et al. Expression of *Xist* during mouse development suggests a role in the initiation of X chromosome inactivation[J]. *Cell*,1993,72:171-182.
- [19] Clemson CM, McNeil JA, Willard HF, et al. *XIST* RNA paints the inactive X chromosome at interphase: evidence for a novel RNA involved in nuclear/chromosome structure[J]. *J Cell Biol*,1996,132:259-275.
- [20] Penny GD, Kay GF, Sheardown SA, et al. Requirement for *Xist* in X chromosome inactivation[J]. *Nature*,1996,379: 131-137.
- [21] Lee JT, Jaenisch R. Long-range cis effects of ectopic X-inactivation centers on a mouse autosome[J]. *Nature*,1997,386: 275-79.
- [22] Payer B, Lee JT. X chromosome dosage compensation: how mammals keep the balance[J]. *Annu Rev Genet*,2008,42: 733-772.
- [23] Gendrel AV, Heard E. Noncoding RNAs and epigenetic mechanisms during X-chromosome inactivation[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014,30:561-580.
- [24] Okamoto I, Arnaud D, Le Baccon P, et al. Evidence for de novo imprinted X-chromosome inactivation independent of meiotic inactivation in mice[J]. *Nature*, 2005,438:369-373.
- [25] Takagi N, Sasaki M. Preferential inactivation of the paternally derived X chromosome in the extraembryonic membranes of the mouse[J]. *Nature*,1975,256:640-642.
- [26] West JD, Frels WI, Chapman VM, et al. Preferential expression of the maternally derived X chromosome in the mouse yolk sac[J]. *Cell*,1977,12:873-882.
- [27] Mak W, Nesterova TB, de Napoles M, et al. Reactivation of the paternal X chromosome in early mouse embryos[J]. *Science*,2004,303:666-669.
- [28] Galupa R, Heard E. X-chromosome inactivation: new insights into cis and trans regulation[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2015,31:57-66.
- [29] Gontan C, Achame EM, Demmers J, et al. RNF12 initiates X-chromosome inactivation by targeting REX1 for degradation[J]. *Nature*,2012,485:386-390.

- [30] Navarro P, Chambers I, Karwacki-Neisius V, et al. Molecular coupling of *Xist* regulation and pluripotency[J]. *Science*, 2008,321:1693-1695.
- [31] Okamoto I, Patrat C, Thepot D, et al. Eutherian mammals use diverse strategies to initiate X-chromosome inactivation during development[J]. *Nature*,2011,472:370-374.
- [32] Chang SC, Brown CJ. Identification of regulatory elements flanking human *XIST* reveals species differences[J]. *BMC Mol Biol*,2010,11:20.
- [33] Gayen S, Maclary E, Buttigieg E, et al. A primary role for the TsixlncRNA in maintaining random X-chromosome inactivation[J]. *Cell Rep*, 2015,11:1251-1265.
- [34] Cattanaach BM. Control of chromosome inactivation[J]. *Annu Rev Genet*,1975,9:1-18.
- [35] Morey C, Avner P. Genetics and epigenetics of the X chromosome[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2010,1214:E18-E33.
- [36] Thorvaldsen JL, Krapp C, Willard HF, et al. Nonrandom X chromosome inactivation is influenced by multiple regions on the murine X chromosome[J]. *Genetics*, 2012, 192:1095-1107.
- [37] Giorgetti L, Galupa R, Nora EP, et al. Predictive polymer modeling reveals coupled fluctuations in chromosome conformation and transcription[J]. *Cell*, 2014,157:950-963.
- [38] Monkhorst K, Jonkers I, Rentmeester E, et al. X inactivation counting and choice is a stochastic process; evidence for involvement of an X-linked activator[J]. *Cell*, 2008, 132: 410-421.
- [39] Lyon MF. X-chromosome inactivation: a repeat hypothesis [J]. *Cytogenet Cell Genet*,1998,80:133-137.
- [40] Gartler SM, Riggs AD. Mammalian X-chromosome inactivation[J]. *Annu Rev Genet*, 1983,17:155-190.
- [41] Engreitz JM, Pandya-Jones A, McDonel P, et al. The *Xist* lncRNA exploits three-dimensional genome architecture to spread across the X chromosome[J]. *Science*, 2013, 341: 1237973.
- [42] Simon MD, Pinter SF, Fang R, et al. High-resolution *Xist* binding maps reveal two-step spreading during X-chromosome inactivation[J]. *Nature*,2013,504:465-69.
- [43] Pinter SF, Sadreyev RI, Yildirim E, Jeon Y, et al. Spreading of X chromosome inactivation via a hierarchy of defined Polycombstations[J]. *Genome Res*, 2012,22:1864-1876.
- [44] Sunwoo H, Wu JY, Lee JT. The *Xist* RNA-PRC2 complex at 20-nm resolution reveals a low *Xist* stoichiometry and suggests a hit-and-run mechanism in mouse cells[J]. *Proc Natl AcadSci USA*,2015,112:E4216-E4225.
- [45] Chu C, Zhang QC, da Rocha ST, et al. Systematic discovery of *Xist* RNA binding proteins[J]. *Cell*, 2015,161:404-416.
- [46] McHugh CA, Chen CK, Chow A, et al. The *Xist* lncRNA interacts directly with SHARP to silence transcription through HDAC3[J]. *Nature*, 2015,521:232-236.
- [47] Minajigi A, Froberg JE, Wei C, et al. A comprehensive *Xist* interactome reveals cohesin repulsion and an RNA-directed chromosome conformation [J]. *Science*, 2015 pii, aab2276.
- [48] Hasegawa Y, Brockdorff N, Kawano S, et al. The matrix protein hnRNP U is required for chromosomal localization of *Xist* RNA[J]. *Dev Cell*,2010,19:469-476.
- [49] Jeppesen P, Turner BM. The inactive X chromosome in female mammals is distinguished by a lack of histone H4 acetylation, a cytogenetic marker for gene expression[J]. *Cell*, 1993, 74:281-289.
- [50] Boggs BA, Cheung P, Heard E, et al. Differentially methylated forms of histone H3 show unique association patterns with inactive human X chromosomes[J]. *Nat Genet*, 2002, 30:73-76.
- [51] Plath K, Mlynarczyk-Evans S, Nusinow DA, et al. *Xist* RNA and the mechanism of x chromosome inactivation[J]. *Annu Rev Genet*,2002,36:233-278.
- [52] Heard E, Distèche CM. Dosage compensation in mammals: fine-tuning the expression of the X chromosome[J]. *Genes Dev*,2006,20:1848-1867.
- [53] Marks H, Chow JC, Denissov S, et al. High-resolution analysis of epigenetic changes associated with X inactivation[J]. *Genome Res*,2009,19:1361-1373.
- [54] Wutz A, Rasmussen TP, Jaenisch R. Chromosomal silencing and localization are mediated by different domains of *Xist* RNA[J]. *Nat Genet*,2002,30:167-174.
- [55] Sharp AJ, Spotswood HT, Robinson DO, et al. Molecular and cytogenetic analysis of the spreading of X inactivation in X;autosome translocations[J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11: 3145-3156.
- [56] Chow JC, Ciaudo C, Fazzari MJ, et al. LINE-1 activity in facultative heterochromatin formation during X chromosome inactivation[J]. *Cell*, 2010,141:956-969.
- [57] Deng X, Ma W, Ramani V, et al. Bipartite structure of the inactive mouse X chromosome[J]. *Genome Biol*, 2015,16: 152.
- [58] Tang YA, Huntley D, Montana G, et al. Efficiency of *Xist*-mediated silencing on autosomes is linked to chromosomal domain organisation[J]. *Epigenet Chromatin*, 2010,3:10.

- [59] Distèche CM, Eicher EM, et al. Late replication in an X-autosome translocation in the mouse; correlation with genetic inactivation and evidence for selective effects during embryogenesis[J]. *Proc Natl AcadSci USA*, 1979,76:5234-5238.
- [60] Jiang J, Jing Y, Cost GJ, et al. Translating dosage compensation to trisomy 21[J]. *Nature*, 2013,500:296-300.
- [61] Lyon MF. Some milestones in the history of X-chromosome inactivation[J]. *Annu Rev Genet*, 1992,26:16-28.
- [62] Riggs AD. X inactivation, differentiation, and DNA methylation[J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1975,14:9-25.
- [63] Liskay RM, Evans RJ. Inactive X chromosome DNA does not function in DNA-mediated cell transformation for the hypoxanthine phosphoribosyltransferase gene [J]. *Proc Natl AcadSci USA*, 1980,77:4895-4898.
- [64] Venolia L, Gartler SM, Wassman ER, et al. Transformation with DNA from 5-azacytidine-reactivated X chromosomes [J]. *Proc Natl AcadSci USA*, 1982,79:2352-2354.
- [65] Venolia L, Gartler SM. Comparison of transformation efficiency of human active and inactive X-chromosomal DNA[J]. *Nature*, 1983,302:82-83.
- [66] Costanzi C, Pehrson JR. Histone macroH2A1 is concentrated in the inactive X chromosome of female mammals[J]. *Nature*, 1998,393:599-601.
- [67] Norris DP, Brockdorff N, Rastan S. Methylation status of CpG-rich islands on active and inactive mouse X chromosomes[J]. *Mamm Genome*, 1991,1:78-83.
- [68] Gendrel AV, Apedaile A, Coker H, et al. SmcHd1-dependent and -independent pathways determine developmental dynamics of CpG island methylation on the inactive x chromosome[J]. *Dev Cell*, 2012,23:265-279.
- [69] Csankovszki G, Nagy A, Jaenisch R. Synergism of *Xist* RNA, DNA methylation, and histone hypoacetylation in maintaining X chromosome inactivation [J]. *J Cell Biol*, 2001,153:773-784.
- [70] Kalantry S, Mills KC, Yee D, et al. The Polycomb group protein Eed protects the inactive X-chromosome from differentiation-induced reactivation[J]. *Nat Cell Biol*, 2006,8:195-202.
- [71] Barr ML, Bertram EG. A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis [J]. *Nature*, 1949,163:676.
- [72] Rao SS, Huntley MH, Durand NC, et al. A 3D map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping[J]. *Cell*, 2014,159:1665-1680.
- [73] Chadwick BP. DXZ4 chromatin adopts an opposing conformation to that of the surrounding chromosome and acquires a novel inactive X-specific role involving CTCF and antisense transcripts[J]. *Genome Res*, 2008,18:1259-1269.
- [74] Horakova AH, Calabrese JM, McLaughlin CR, et al. The mouse DXZ4 homolog retains Ctf binding and proximity to PIs3 despite substantial organizational differences compared to the primate macrosatellite [J]. *Genome Biol*, 2012a,13:R70.
- [75] Horakova AH, Moseley SC, McLaughlin CR, et al. The macrosatellite DXZ4 mediates CTCF-dependent long-range intrachromosomal interactions on the human inactive X chromosome [J]. *Hum Mol Genet*, 2012b,21:4367-4377.
- [76] Dixon JR, Selvaraj S, Yue F, et al. Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions [J]. *Nature*, 2012,485:376-380.
- [77] Lyon MF. Possible mechanisms of X chromosome inactivation [J]. *Nat New Biol*, 1971, 232:229-232.
- [78] Zhang LF, Huynh KD, et al. Perinucleolar targeting of the inactive X during S phase; evidence for a role in the maintenance of silencing [J]. *Cell*, 2007,129:693-706.
- [79] Padeken J, Heun P. Nucleolus and nuclear periphery: velcro for heterochromatin [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2014,28:54-60.
- [80] Yang F, Deng X, Ma W, et al. The lncRNA Firre anchors the inactive X chromosome to the nucleolus by binding CTCF and maintains H3K27me3 methylation [J]. *Genome Biol*, 2015,16:52.
- [81] Wareham KA, Lyon MF, Glenister PH, et al. Age related reactivation of an X-linked gene [J]. *Nature*, 1987,327:725-727.
- [82] Gartler SM, Dyer KA, Goldman MA. Mammalian X chromosome inactivation [J]. *Mol Genet Med*, 1992,2:121-160.
- [83] Sugimoto M, Abe K. X chromosome reactivation initiates in nascent primordial germ cells in mice [J]. *PLoS Genet*, 2007,3:e116.
- [84] Leeb M, Wutz A. Derivation of haploid embryonic stem cells from mouse embryos [J]. *Nature*, 2011,479:131-134.
- [85] Okamoto I, Otte AP, Allis CD, et al. Epigenetic dynamics of imprinted X inactivation during early mouse development [J]. *Science*, 2004,303:644-649.
- [86] Ohhata T, Wutz A. Reactivation of the inactive X chromosome in development and reprogramming [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012,70:2443-2461.
- [87] Hansen RS, Stoger R, Wijmenga C, et al. Escape from gene silencing in ICF syndrome; evidence for advanced replication

- time as a major determinant[J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9: 2575-2587.
- [88] Brown CJ, Willard HF. The human X-inactivation center is not required for maintenance of X-chromosome inactivation [J]. *Nature*, 1994, 368: 154-156.
- [89] Yildirim E, Kirby JE, Brown DE, et al. *Xist* RNA is a potent suppressor of hematologic cancer in mice [J]. *Cell*, 2013, 152: 727-742.
- [90] Lessing D, Lee JT. X chromosome inactivation and epigenetic responses to cellular reprogramming [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2013, 14: 85-110.
- [91] Ware CB, Nelson AM, Mechem B, et al. Derivation of naive human embryonic stem cells [J]. *Proc Natl AcadSci USA*, 2014, 111: 4484-4489.
- [92] Vallot C, Ouimette JF, Makhlof M, et al. Erosion of X chromosome inactivation in human pluripotent cells initiates with XACT coating and depends on a specific heterochromatin landscape [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16: 533-546.
- [93] Distèche CM, Brannan CI, Larsen A, et al. The human pseudoautosomal GM-CSF receptor alpha subunit gene is autosomal in mouse [J]. *Nat Genet*, 1992, 1: 333-36.
- [94] Berletch JB, Yang F, Distèche CM. Escape from X inactivation in mice and humans [J]. *Genome Biol*, 2010, 11: 213.
- [95] Carrel L, Cottle AA, Goglin KC, et al. A first-generation X-inactivation profile of the human X chromosome [J]. *Proc Natl AcadSci USA*, 1999, 96: 14440-14444.
- [96] Yang F, Babak T, Shendure J, et al. Global survey of escape from X inactivation by RNA-sequencing in mouse [J]. *Genome Res*, 2010, 20: 614-622.
- [97] Lahn BT, Page DC. Functional coherence of the human Y chromosome [J]. *Science*, 1997, 278: 675-680.
- [98] Bellott DW, Hughes JF, Skaletsky H, et al. Mammalian Y chromosomes retain widely expressed dosage-sensitive regulators [J]. *Nature*, 2014, 508: 494-499.
- [99] Cortez D, Marin R, Toledo-Flores D, et al. Origins and functional evolution of Y chromosomes across mammals [J]. *Nature*, 2014, 508: 488-493.
- [100] Berletch JB, Ma W, Yang F, et al. Escape from X inactivation varies in mouse tissues [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11: e1005079.
- [101] Calabrese JM, Sun W, Song L, et al. Site-specific silencing of regulatory elements as a mechanism of X inactivation [J]. *Cell*, 2012, 151: 951-963.
- [102] Corbel C, Diabangouaya P, Gendrel AV, et al. Unusual chromatin status and organization of the inactive X chromosome in murine trophoblast giant cells [J]. *Development*, 2013, 140: 861-872.
- [103] Finn EH, Smith CL, Rodriguez J, et al. Maternal bias and escape from X chromosome imprinting in the midgestation mouse placenta [J]. *Dev Biol*, 2014, 390: 80-92.
- [104] Cotton AM, Ge B, Light N, et al. Analysis of expressed SNPs identifies variable extents of expression from the human inactive X chromosome [J]. *Genome Biol*, 2013, 14: R122.
- [105] Lister R, Mukamel EA, Nery JR, et al. Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development [J]. *Science*, 2013, 341: 1237905.
- [106] Cotton AM, Price EM, Jones MJ, et al. Landscape of DNA methylation on the X chromosome reflects CpG density, functional chromatin state and X-chromosome inactivation [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24: 1528-1539.
- [107] Schultz MD, He Y, Whitaker JW, et al. Human body epigenome maps reveal noncanonical DNA methylation variation [J]. *Nature*, 2015, 523: 212-216.
- [108] Berletch JB, Yang F, Xu J, et al. Genes that escape from X inactivation [J]. *Hum Genet*, 2011, 130: 237-245.
- [109] Splinter E, de Wit E, Nora EP, et al. The inactive X chromosome adopts a unique three-dimensional conformation that is dependent on *Xist* RNA [J]. *Genes Dev*, 2011, 25: 1371-1383.
- [110] Berletch JB, Deng X, Nguyen DK, et al. Female bias in *Rhox6* and 9 regulation by the histone demethylase *KDM6A* [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9: e1003489.
- [111] Zinn AR, Roeltgen D, Stefanatos G, et al. A Turner syndrome neurocognitive phenotype maps to Xp22.3 [J]. *Behav Brain Funct*. 2007; 3: 24.
- [112] Tartaglia N, Cordeiro L, Howell S, et al. The spectrum of the behavioral phenotype in boys and adolescents 47, XXY (Klinefelter syndrome) [J]. *PediatrEndocrinol Rev*, 2010a, 8 (suppl 1): 151-159.
- [113] Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, et al. A review of trisomy X (47,XXX) [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2010b, 5: 8.
- [114] Blaschke RJ, Rappold G. The pseudoautosomal regions, *SHOX* and disease [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2006, 16: 233-239.
- [115] Santos-Reboucas CB, Fintelman-Rodrigues N, Jensen LR, et al. A novel nonsense mutation in *KDM5C/JARID1C* gene causing intellectual disability, short stature and speech delay [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 498: 67-71.
- [116] Simensen RJ, Rogers RC, Collins JS, et al. Short-term memory deficits in carrier females with *KDM5C* mutations [J].

- Genet Couns, 2013,23:31-40.
- [117] Fieremans N, Van Esch H, de Ravel T, Vet al. Microdeletion of the escape genes KDM5C and IQSEC2 in a girl with severe intellectual disability and autistic features[J]. Eur J Med Genet, 2015,58:324-327.
- [118] Moey C, Hinze SJ, Brueton L, et al. Xp11.2 microduplications including IQSEC2, TSPYL2 and KDM5C genes in patients with neurodevelopmental disorders[J]. Eur J Hum Genet, 2016,24(3):373-380.
- [119] Lederer D, Grisart B, Digilio MC, et al. Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2012,90:119-124.
- [120] Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, et al. KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome[J]. Hum Mutat, 2012, 34: 108-110.
- [121] Lindgren AM, Hoyos T, Talkowski ME, et al. Haploinsufficiency of KDM6A is associated with severe psychomotor retardation, global growth restriction, seizures and cleft palate [J]. Hum Genet, 2013,132:537-552.
- [122] Migeon BR. Females are mosaic: X inactivation and sex differences in disease[M]. Oxford: Oxford University Press, 2014.
- [123] Wu H, Luo J, Yu H, et al. Cellular resolution maps of X chromosome inactivation: implications for neural development, function, and disease[J]. Neuron, 2014,81:103-119.
- [124] vanHaaften G, Dalglish GL, Davies H, et al. Somatic mutations of the histone H3K27 demethylase gene UTX in human cancer[J]. Nat Genet, 2009,41:521-523.
- [125] Dalglish GL, Furge K, Greenman C, et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes[J]. Nature, 2010,463:360-363.
- [126] Van der Meulen J, Sanghvi V, Mavrikakis K, et al. The H3K27me3 demethylase UTX is a gender-specific tumor suppressor in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2015, 125:13-21.
- [127] Sun Z, Prodduturi N, Sun SY, et al. Chromosome X genomic and epigenomic aberrations and clinical implications in breast cancer by base resolution profiling[J]. Epigenomics, 2015,7 (7):1099-1110.
- [128] Chaligne R, Popova T, Mendoza-Parra MA, et al. The inactive X chromosome is epigenetically unstable and transcriptionally labile in breast cancer[J]. Genome Res, 2015, 25: 488-503.

## · 视频导读 ·

## 出生缺陷环境因素咨询最新进展

朱军

(全国妇幼卫生监测办公室 全国出生缺陷监测中心)

出生缺陷环境因素咨询  
最新进展全国妇幼卫生监测办公室  
中国出生缺陷监测中心  
朱军, 上海, 2016,5,27

就全球范围内的出生缺陷现状来讲,WHO在2011年底提出,全球每年有790万婴儿会发生严重的出生缺陷疾病,而全球193个国家出生缺陷发生率为3.9%~8.2%;我国的出生缺陷发生率是5.6%,2014及2015年合计出生缺陷总数为185万。引发生出生缺陷的病因包括遗传因素(40%)、环境因素(5%~10%)和其他因素(50%)。

该视频的主讲者是来自全国出生妇幼卫生监测办公室从事中国出生缺陷监测的朱军教授。在该课件中,朱军教授主要讲解了

环境因素对出生缺陷的影响,以及国际上的对该类因素的防控措施。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2017.02.013