

• 综 述 •

四核心基因型小鼠在性别差异中的研究进展

钟秋明 综述 黄 镇 审校

【摘 要】 四核心基因型 (four core genotype, FCG) 小鼠模型是一种重要的遗传模型, 用于独立研究性染色体和性腺激素对生理、行为特征和疾病的影响。本文综述了 FCG 小鼠模型的起源、原理和应用。该模型通过敲除 Y 染色体上的性别决定区基因 Sry, 并将该基因嵌入到非性染色体上, 使研究人员能够独立地控制性染色体的发育。FCG 小鼠的性别不仅取决于 XX 或 XY 染色体组合, 还取决于 Y 染色体性别决定区基因的存在或缺失。近年来, 研究人员利用 FCG 小鼠模型研究了性染色体和性腺激素对神经内分泌功能、行为、心血管疾病、癌症等方面的影响。尽管 FCG 小鼠模型存在一些局限性, 但它的独特性使其成为探究基因和激素在生物过程中相互作用的重要工具。未来, 随着技术的进步和研究的深入, FCG 小鼠模型有望在性别差异研究以及疾病治疗策略的开发中发挥更大的作用。

【关键词】 四核心基因型小鼠; 性别差异; 动物模型

【中图分类号】 R614 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2024)03-0111-05

人类疾病的发生和表现普遍存在性别差异, 这一现象不仅影响了疾病的诊断与治疗, 也提出了更深层次的生物学问题, 即性别差异是如何在基因表达、细胞信号传递和免疫反应等生物学过程中产生的^[1-2]。传统的动物模型难以独立研究性腺激素和性染色体所带来的性别差异。在这种情况下, 四核心基因型 (four core genotype, FCG) 小鼠模型, 应运而生。近年来, 研究人员使用这个模型来研究这些因素对神经内分泌功能、行为、心血管疾病、癌症等状况的影响。FCG 小鼠模型为探究基因和激素因素在生物过程中的复杂相互作用提供了宝贵的工具。本文主要回顾并讨论了 FCG 小鼠模型的主要研究运用、该模型的局限性以及未来可能的运用发展。

1 FCG 小鼠从何而来?

FCG 小鼠的由来与一种基因有着重要联系, 那便是 Y 染色体性别决定区基因 (sex-determining region Y gene, Sry)。Y 染色体的存在与否决定了哺乳动物胚胎是发育为雄性还是雌性。Y 染色体的基因含量因物种而异, 但在近乎所有的兽类哺乳动物 (一些特殊的啮齿类动物, 例如鼯鼠、日本乡村老鼠除外) 的 Y 染色体上都发现了 Sry 基因。Sry 基因编码转录因子, 转录因子参与生殖腺的发育, 这些生殖腺是最终分化成睾丸或卵巢的前体结构。

胚胎早期发育阶段中, Sry 基因的存在将引发生殖腺发育为睾丸。之后, 睾丸产生包括睾酮在内的雄激素, 引导雄性生殖器官和次生性征的发育。如果 Sry 基因缺失, 缺省的发育途径将导致卵巢的发育, 个体将遵循“默认”卵巢发育途径发展。在没有雄激素的影响下, 女性生殖器官和次生性征得以发育。Sry 基因的突变或异常可能导致性发育障碍 (DSD), 其中个体可能具有模糊的生殖器官或雄性和雌性特征的非典型组合。

早在 1990 年时, 医学研究委员会 Lovell-Badge 实验室偶然发现了 1 例由于 Sry 基因自发突变而产生的 XY 雌性, 基于这个基础, FCG 小鼠通过基因编辑手段产生。通过删除 Y 染色体上的 Sry 基因, 得到 Y-染色体, 另一方面, 将 Sry 基因转入到这只小鼠的 3 号常染色体上, 获得具有 Sry 转基因的 XY-小鼠, 记为 Tg (Sry) XY-小鼠, 该基因型小鼠能够产生 4 种类型配子, 从而产生 4 个核心基因型 (FCG)^[3]。目前, 商业化的 FCG 小鼠 (B6. Cg-Tg (Sry) 2Ei Sry <dl1Rlb>/ArnoJ) 可从美国 Jackson 实验室购买。

将 Tg (Sry) XY-小鼠与野生型雌性 C57BL/6J 小鼠交配, 会获得 4 种基因型后代: 携带或不携带 Sry 基因的 XX 小鼠 [Tg (Sry) XX 或 XX], 以及携带或者不携带 Sry 基因的 XY-小鼠 [Tg (Sry) XY-或 XY-]。Tg (Sry) XX 和 Tg (Sry) XY-小

基金项目: 福建中医药大学校管科研课题 (X2020006)

作者单位: 福建中医药大学科技创新与转化中心, 福州 350122

DOI: 10.20148/j.fmj.2024.03.034

鼠的性腺性别为雄性, XY-小鼠的性腺性别为雌性。值得注意的是, 虽然 Tg (Sry) XX 小鼠具有睾丸, 性腺性别为雄性, 但它不具有繁殖生育的能力。因为精子的生成还需要非 Sry 的 Y 基因, Tg (Sry) XX 小鼠不含有 Y 染色体无法产生精子, 并且它的睾丸比 XY 小鼠的小。因此, FCG 小鼠繁殖与保种的关键在于 Tg (Sry) XY-小鼠。相同性别表型的 XX 和 XY 小鼠之间的比较可用于揭示性染色体的影响, 而染色体组成相同的小鼠之间的比较将显示性激素的影响。研究表明, 与野生型雄鼠相比, Tg (Sry) XX 小鼠的 Sry 表达水平较高, 基因效果与内源 Sry 相似但并不完全相同^[4]。转入的 Sry 基因不会干扰 3 号染色体上的已知基因, 具有相同性腺的 XX 或 XY 小鼠间不存在产前雄激素水平差异^[5]。

2 FCG 小鼠模型的应用

2.1 X 染色体造成代谢差异

众所周知, 糖尿病、动脉粥样硬化等肥胖相关疾病的发病风险、发展和表现常呈现性别二态性。很大程度上, 性腺激素在决定小鼠和人类肥胖的性别差异方面发挥着重要作用。然而, 大部分模型都忽视了独立于性腺激素的性别差异背后, 潜在的遗传效应^[6]。通过 FCG 小鼠模型可以发现, 性染色体可能是导致男性与女性之间代谢差异的另一个根本因素, 例如, 性染色体补体影响血浆胆固醇水平和肥胖的发展^[7-8]。早期对 FCG 小鼠代谢的研究评估了决定体重性别差异的因素, 结果表明, 这一特性受到性腺激素的激活和组织作用以及性染色体补体的影响。在成年的 FCG 小鼠中, 具有睾丸的小鼠比具有卵巢的小鼠重约 25%, 这表明性腺激素会影响体重。当他们被切除性腺后, 性腺激素产生的急性性别差异得以消除。此时会发现, 与任一性腺性别的 XY 小鼠相比, XX 小鼠采食量更大, 它的肥胖程度增加了 1 倍^[9]。具有两条 X 染色体的小鼠在非活动期具有更高的食物摄入量、更高的体重和更高的脂肪组织含量^[10]。XX 染色体补体也与脂肪组织质量增加、脂肪肝、血浆胆固醇水平升高有关。当接受高脂肪饮食时, 这些小鼠的体重会迅速增加, 并出现胰岛素抵抗和脂肪肝^[11]。这些结果表明 X 染色体基因是男性和女性代谢疾病差异的候选基因, 它的表达水平受剂量或亲本印记影响。

2.2 免疫系统中的性别差异

使用 FCG 小鼠模型研究发现, 一些与免疫相关的性别差异早在青春期之前就出现了, 并且不止

一种机制导致了 T 细胞的数量和分布差异。小鼠出生第 1 天时, 性别差异并不明显, 直到第 7 天时, 可以观察到免疫系统呈现明显的性别差异。出人意料的是, 这些性别差异独立于性染色体且与切除性腺的成年 FCG 小鼠的性别差异相似: 新生鼠和去除性腺的成年雌鼠 (XX 和 XY-) 的 CD4⁺ 细胞和 CD8⁺ T 细胞数量成倍数高于相对应的雄鼠 (XX 和 XY)。出生后的 7 d 内, 雄性特有的围产期睾丸酮激增发挥作用, 使雄性 CD4⁺ 脾脏去男性化, 但不会使 CD8⁺ 脾脏特征去男性化。雄性脾脏能够将围产期睾丸酮转化为雌二醇, 这与雌性给予雌二醇类似, 均会导致脾脏 T 细胞接种减少。这些性类固醇效应同时影响 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞, 但干扰睾丸酮激增仅显著使脾脏中 CD4⁺ 细胞的含量去男性化^[12]。

相较于男性, 女性更容易患自身免疫性疾病, FCG 小鼠模型显示这可能与雌性性染色体中的 X 逃逸基因 Kdm6a 调节多种免疫应答有关^[13]。与小鼠性腺性别无关, XX 基因型小鼠中 Kdm6a 表达水平高于 XY 基因型小鼠^[14]。女性在延迟型超敏反应期间产生的炎症程度也很好地说明了, 她们相较于男性拥有更强大的免疫反应^[15]。另一方面, 过敏反应的性别差异也与女性性腺激素有关。例如, 女性性腺激素的影响可能会改变 miRNA 的表达, 导致女性对哮喘的易感性更高^[16]。它还能造成育龄成年女性对灭活流感疫苗 (inactivated influenza vaccines, IIV) 产生更大的抗体反应。接种疫苗后, 性腺雌性小鼠 [XX 和 XY-] 比雄性小鼠 [XY 和 Tg (Sry) XX] 具有更多的 B 细胞数量, 更高的抗病毒抗体滴度。当使用雌二醇治疗老年雌性小鼠后, 疫苗诱导的免疫力得到增强, 从而保护个体对抗疾病。这表明 B 细胞中的雌二醇信号对于改善雌性小鼠的疫苗效果至关重要^[17]。

免疫系统中的性别差异会进一步影响肠道微生物组成成分。小鼠受到炎症刺激后, 肠道微生物的 α 多样性发生改变, 不同性腺性别的 XX 基因型小鼠间差异最大。同样的, 性腺激素和染色体也独立影响微生物群落的 β 多样性^[18]。通过评估 X-连锁免疫相关基因的表达以及肠道微生物中产生短链脂肪酸的细菌变化, 发现肠道微生物关联 XX 染色体组合从而影响体液反应^[19]。这表明除了性激素的免疫调节作用, 性染色体补体 (XX vs. XY) 对免疫性二态性形成的作用值得进一步研究。

2.3 性染色体引起雌雄间行为差异

以往的研究普遍认为两性之间的行为差异主要

受性腺激素影响,例如,啮齿动物对可卡因的反应与依赖程度的性别差异常被归因于循环雌二醇的差异。但最近的研究结果表明,性染色体也是造成这种差异的关键因素。可卡因急性暴露对 XX 基因型小鼠的活性增强程度高于 XY 基因型小鼠^[20]。然而,对行为敏化情况的作用则相反($XY > XX$)。性染色体补体可以改变个体受可卡因的增强和运动激活作用^[21]。性腺激素和染色体还可以独立影响饮酒行为的各个方面。相较于 XY 基因型小鼠,不携带 Y 染色体的小鼠对酒精的偏好更强、在重复循环“剥夺-暴露”后的酒精摄入量增加^[22]。

还有一些研究运用 FCG 小鼠来探究性染色体对动机性奖励行为的影响。Quinn 及其团队限制 FCG 小鼠(45 日龄时被切除性腺或进行假手术)的食物,并训练它们执行获取食物的任务。除去性腺激素的影响,不携带 Y 染色体的小鼠能够更快地完成这项任务。接下来,通过将食物与氯化锂(这会让小鼠感觉恶心)搭配来降低这项任务的价值。XY 小鼠在任务奖励贬值后不再为获得食物努力,XX 小鼠则与其相反,这表明 XX 小鼠已经养成了这种习惯^[23]。另一个关于小鼠获得食物奖励(甜炼乳)的实验表明,与具有两条 X 染色体(与性腺性别无关)的小鼠相比,具有 XY 性染色体组合的性腺切除小鼠似乎更加努力得到甜炼乳奖励,并且响应随着奖励比率逐渐增大。性腺性别独立影响甜炼乳的自由消耗量,但不影响小鼠获得甜炼乳的动机。这些数据表明,性腺和染色体的性别效应独立影响与奖励相关的行为,从而形成与追求和消费奖励相关的两性行为模式^[24]。在关于 FCG 小鼠口服酒精溶液(与蔗糖和甜炼乳溶液一样具有热量价值,不添加糖时缺乏适口性)的学习中,性染色体对奖励的获得并不敏感,但影响奖励习惯模式的发展。在这种情况下,相较于 XX 小鼠,XY 小鼠表现出加速的习惯形成^[25]。上述几项研究均使用热量限制 FCG 小鼠来评估寻求奖励的工具性行为,但由于它们之间的实验程序差异,无法直接评估结果之间的共同点和差异。总的来说,性染色体显然可以影响行为,但影响的方向因任务和奖励设置而异。

2.4 患病风险存在性别差异

流行病学研究表明缺血性卒中存在性别差异。FCG 小鼠模型显示缺血性卒中敏感性的性别差异似乎是由性腺激素决定的,而非性染色体组合。性腺完整的 FCG 雄性小鼠的梗塞体积显著高于雌性小

鼠的。当性腺被切除后,FCG 雌性小鼠的梗塞体积增加,而在雄性小鼠中没有观察到变化。这表明雌激素的丧失增加了缺血敏感性。同时,该研究也指出 FCG 雄性小鼠大脑中转基因 Sry 表达增强可能会使其对激素的敏感度降低^[4]。然而,之后对老年 FCG 小鼠的研究与上述研究结果形成鲜明对比,即敏感性的性别差异似乎是由性染色体决定的,而非性腺组织和性腺激素的激活决定。对于年轻大脑而言,激素的影响至关重要,但随着大脑老化,这种影响变得不那么重要。X 染色体剂量效应取而代之,成为作用于老年缺血敏感性的关键因素^[26]。

同样的,患癌(排除与性别相关的癌症)及因恶性肿瘤死亡的风险呈现性别二态性。其中,男性更容易患上膀胱癌,全球范围内膀胱癌男性患病率高达 3 至 4 倍^[27]。体内发挥抗癌功能的 T 细胞无法无限地杀伤肿瘤细胞,而是随着肿瘤抗原的刺激进入“终末耗竭”(terminal exhaustion, TE)状态,无法再控制癌症的发展。比较患膀胱癌的雌、雄小鼠可以发现,雄性小鼠的肿瘤微环境中处于 TE 状态的细胞更多(雄性 43.4% vs. 雌性 25%)。通过比较 FCG 小鼠的睾酮含量和肿瘤发展进度,发现包括 Tg(Sry) XX 小鼠在内的雄性小鼠都更容易患膀胱癌,且发展进度与睾酮含量成正比。去除雄性 FCG 小鼠的性腺,使其体内睾酮水平降至与雌鼠相当水平,处于 TE 状态的 CD8⁺ T 细胞占比也下降到与雌鼠一致水平,此时两者间抑癌能力没有差异。上述结果说明,雄激素可能会削弱雄性抵抗癌症的能力,遏制雄激素受体信号通路或降低睾酮水平,可促进 CD8⁺ T 细胞发挥抗肿瘤功能^[12]。

常见的神经系统疾病,如阿尔茨海默病、多发性硬化症和自闭症,在患病率和临床表现上呈现出深刻的性别差异。通过 FCG 小鼠模型分离染色体和性腺性别对个体的影响,发现性染色体独立于性腺性别,在性别偏好的海马体转录组和表观基因组谱中发挥重要的调节作用^[28]。

3 小结

哺乳动物生理和疾病中的性别差异由 3 种因素的影响造成:性腺激素的可逆(激活)影响、性腺激素的永久(组织)影响、性染色体的影响。各个因素共同作用导致特定表型的性别差异,FCG 小鼠模型帮助研究人员理解各个因素的相对贡献以及因素之间的相互作用^[29]。虽然 FCG 小鼠模型具有广泛的使用价值,但它依旧存在一些局限性。第一,

FCG 小鼠中存在多个 Sry 拷贝, 并且 Sry mRNA 在 FCG 雄性小鼠中的表达水平高于野生型雄性小鼠, 这导致 FCG 小鼠模型可能会夸大表型的性别差异。夸大表型的性别差异有利有弊: 一方面, 夸大模型有利于检测对实验操作的反应的变化; 另一方面, 这也可能存在实验不准确因素, 即 Sry 的过度表达可能会引入不代表正常生理学的因素。第二, 许多疾病过程研究无法在小鼠身上完好地展开, 而小鼠又是目前仅有的四核心基因型动物模型, 这极大地限制疾病模型的模拟。第三, 同其他的动物模型一样, 由于在人类与小鼠之间 Sry 基因结构/功能存在差异, 应该谨慎地考虑 FCG 小鼠模型中获得的结果能否延伸运用到人类研究中。

但不可否认的是, FCG 小鼠模型已经成为研究剖析性染色体和性腺激素与性别差异之间复杂关系的有力工具。随着模型运用的不断广泛与深入, FCG 小鼠模型有望进一步揭示性别差异在健康和疾病中的复杂影响。

参考文献

- [1] KASSAM I, WU Y, YANG J, et al. Tissue-specific sex differences in human gene expression [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28 (17): 2976-2986.
- [2] ARNEGARD M E, WHITTEN L A, HUNTER C, et al. Sex as a biological variable: A 5-year progress report and call to action [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2020, 29 (6): 858-864.
- [3] ARNOLD A P. Four core genotypes and XY* mouse models: Update on impact on SABV research [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 119: 1-8.
- [4] MANWANI B, BENTIVEGNA K, BENASHSK S E, et al. Sex differences in ischemic stroke sensitivity are influenced by gonadal hormones, not by sex chromosome complement [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35 (2): 221-229.
- [5] ITOH Y, MACKIE R, KAMPF K, et al. Four core genotypes mouse model; localization of the Sry transgene and bioassay for testicular hormone levels [J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8: 69.
- [6] BROWN L M, GENT L, DAVIS K, et al. Metabolic impact of sex hormones on obesity [J]. *Brain Res*, 2010, 1350: 77-85.
- [7] REUE K, WIESE C B. Illuminating the mechanisms underlying sex differences in cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2022, 130 (12): 1747-1762.
- [8] CHRISTIANS J K, REUE K. The role of gonadal hormones and sex chromosomes in sex-dependent effects of early nutrition on metabolic health [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1304050.
- [9] CHEN X, MCCLUSKY R, CHEN J, et al. The number of x chromosomes causes sex differences in adiposity in mice [J]. *PLoS Genet*, 2012, 8 (5): e1002709.
- [10] CHEN X, WANG L, LOH D H, et al. Sex differences in diurnal rhythms of food intake in mice caused by gonadal hormones and complement of sex chromosomes [J]. *Horm Behav*, 2015, 75: 55-63.
- [11] LINK J C, CHEN X, ARNOLD A P, et al. Metabolic impact of sex chromosomes [J]. *Adipocyte*, 2013, 2 (2): 74-79.
- [12] KWON H, SCHAFER J M, SONG N J, et al. Androgen co-spires with the CD8 (+) T cell exhaustion program and contributes to sex bias in cancer [J]. *Sci Immunol* 2022, 7 (73): eabq2630.
- [13] ITOH Y, GOLDEN L C, ITOH N, et al. The X-linked histone demethylase Kdm6a in CD4+ T lymphocytes modulates autoimmunity [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129 (9): 3852-3863.
- [14] CABRERA ZAPATA L E, CISTERNAS C D, SOSA C, et al. X-linked histone H3K27 demethylase Kdm6a regulates sexually dimorphic differentiation of hypothalamic neurons [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78 (21-22): 7043-7060.
- [15] DILL-GARLOW R, CHEN KE, WALKER A M. Sex differences in mouse popliteal lymph nodes [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 965.
- [16] COMMODORE S, EKPRUKE C D, ROUSSELLE D, et al. Lung proinflammatory microRNA and cytokine expression in a mouse model of allergic inflammation: role of sex chromosome complement and gonadal hormones [J]. *Physiol Genomics*, 2024, 56 (2): 179-193.
- [17] DHAKAL S, PARK H-S, SEDDU K, et al. Estradiol mediates greater germinal center responses to influenza vaccination in female than male mice [J]. *mBio*, 2024, 15 (4): e0032624.
- [18] EKPRUKE C D, ALFORD R, PARKER E, et al. Gonadal sex and chromosome complement influence the gut microbiome in a mouse [J]. *Physiol Genomics* 2024, 56 (6): 417-425.
- [19] AMATO-MENKER C J, HOPEN Q, PETTIT A, et al. XX sex chromosome complement modulates immune responses to heat-killed *Streptococcus pneumoniae* immunization in a microbiome-dependent manner [J]. *Biol Sex Differ*, 2024, 15 (1): 21.
- [20] DEVITO E E, HERMAN A I, WATERS A J, et al. Subjective, physiological, and cognitive responses to intravenous nicotine: effects of sex and menstrual cycle phase [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39 (6): 1431-1440.
- [21] MARTINI M, IRVIN J W, LEE C G, et al. Sex chromosome complement influences vulnerability to cocaine in mice [J]. *Horm Behav*, 2020, 125: 104821.
- [22] SNEDDON E A, RASIZER L N, CAVALCO N G, et al. Gonadal hormones and sex chromosome complement differentially contribute to ethanol intake, preference, and relapse-like behaviour in four core genotypes mice [J]. *Addict Biol*, 2022, 27 (5): e13222.
- [23] QUINN J J, HITCHCOTT P K, UMEDA E A, et al. Sex chromosome complement regulates habit formation [J]. *Nature Neuroscience*, 2007, 10 (11): 1398-1400.

(下转第 129 页)

切面超声图像对比, 逐渐完成心脏各切面的自然过渡。(2) 超声心动图学与病理生理学: 通过了解疾病发生机理, 从而对超声心动图声像的动态变化过程有更深刻的认识。(3) 超声心动图学与临床医学: 指导学生常规问诊并珍惜在临床各科室轮转的机会, 结合临床资料分析、随访病例。(4) 超声心动图学与其他影像学检查: 心脏除了超声心动图还有心脏 X 线、CT 和 MRI 等其他影像学检查, 了解各自的原理、优势和不足。(5) 超声心动图学理论与实践的结合: 超声心动图的教学由最初的学生被动理论学习到最终的学生主动分析并解决问题, 这需要理论基础扎实和实践技能过硬的老师才能顺利完成教学任务。

多学科联合系统教学模式在超声心动图中的应用实现了有效教学, 具体体现在以下几点: (1) 超声基础理论知识抽象, 不易被记忆和提取, 但在系统知识框架里就变得易于理解; 使学生上机操作技能提高, 能够独立完成超声诊断报告的规范书写。(2) 与患者及其家属的沟通能力及应急处理能力明显提高, 如人流高峰时可以判断轻重缓急, 做到有条不紊地接诊。(3) 有效调动了学生的学习积极性, 学生搜索文献, 分析识图, 提高了对疾病的诊断和鉴别诊断水平。(4) 学生及时了解临床检查的需求和重中之重, 与临床保持联系, 跟踪随访, 积累经验。(5) 厘清不同影像学技术之间的横向联系之后, 明白了工作中需要根据患者的具体情况进行无创到有创、经济到昂贵、无辐射到有辐射的合适选择。

综上所述, 作为一名合格的超声医学工作者,

除了提高本专业理论技能水平, 还需要掌握相应的解剖学、病理生理学等基础医学理论和内外科等临床相关知识, 吸收新技术、新理论, 才能培养出合格的医学生, 而学生毕业后能够很自然地实现由学生到医生角色的过渡, 从而胜任超声临床工作。希望通过超声心动图的多学科联合教学, 为腹部、浅表、血管、妇儿等超声教学提供有效的经验。

参考文献

- [1] 袁启龙, 刘慧芳, 倪运萍, 等. 问题式学习方法配合轮转岗位负责制教学模式在生殖医学多学科协作带教中的应用 [J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27 (23): 3742-3745.
- [2] 邓呈亮, 陈伟, 刘志远, 等. 混合教学引导的多学科协作教学模式在整形外科临床实习中的应用探索 [J]. 中国美容整形外科杂志, 2020, 31 (11): 698-700, 707.
- [3] 高静, 李玉宏. 当前超声诊断学实践教学的存在问题及对策 [J]. 中国继续医学教育, 2017, 9 (17): 29-30.
- [4] YEN L, JOSEPH H, SHAYAN O, et al. Accelerated healing from severe radiation dermatitis using noncontact, low-frequency ultrasound-assisted saline wash therapy [J]. *Advances in Skin & Wound Care*, 2023, 36 (1): 41-43.
- [5] JESSICA L G, RONALD J W. The fetal sequencing consortium: The value of multidisciplinary dialog and collaboration [J]. *Prenatal Diagnosis*, 2022, 42 (7): 807-810.
- [6] 何美倩, 张茜茜, 高燕华, 等. 多学科协作教学模式对急诊超声教学中课程综合评价及个人能力的影响 [J]. 中国卫生产业, 2022, 19 (15): 174-177.
- [7] 于丽波, 孙文洲, 于歌, 等. MDT 教学模式在妇科肿瘤学研究生临床教学中的探索 [J]. 科教文汇, 2021 (4): 111-113.
- [8] 李静, 王振常, 杨正汉, 等. 多学科联合病例讨论在头颈部影像学教学中的应用体会 [J]. 继续医学教育, 2018, 32 (7): 55-56.
- [24] SEU E, GROMAN S M, ARNOLD A P, et al. Sex chromosome complement influences operant responding for a palatable food in mice [J]. *Genes Brain Behav*, 2014, 13 (6): 527-534.
- [25] BARKER J M, TORREGROSSA M M, ARNOLD A P, et al. Dissociation of genetic and hormonal influences on sex differences in alcoholism-related behaviors [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (27): 9140-9144.
- [26] MCCULLOUGH L D, MIRZA M A, XU Y, et al. Stroke sensitivity in the aged: sex chromosome complement vs. gonadal hormones [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8 (7): 1432-1441.
- [27] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6): 394-424.
- [28] OCAÑAS S R, ANSERE V A, TOOLEY K B, et al. Differential regulation of mouse hippocampal gene expression sex differences by chromosomal content and gonadal sex [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59 (8): 4669-4702.
- [29] BLENOWE M, CHEN X, ZHAO Y, et al. Relative contributions of sex hormones, sex chromosomes, and gonads to sex [J]. *Genome Res*, 2022, 32 (5): 807-824.

(上接第 114 页)