·数字康复与神经发育·

Mecp2 基因特异性敲除对小鼠海马神经发生的影响

张钰滢，翟巾赫，余欣然，姚雪珂，徐子涵，张笑颜，杨玖天，张厚怡，张洁，徐毅，史可清，王佳

哈尔滨医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学教研室，黑龙江 哈尔滨　150081

摘　要：目的　探究在小鼠海马齿状回(DG)神经元中特异性敲除 *Mecp2* 基因对成年海马神经发生(AHN)以及孤独症谱系障碍(ASD)样行为的影响，为基因异常导致的 ASD 治疗提供方向。**方法**　以 *Mecp2*-flox 小鼠为研究对象，分为 $Mecp2^{f/y}$ 组、$Mecp2^{f/y}$-Con 组、WT 组和 WT-Con 组，每组 6 只。采用 Western Blot 检测 MeCP2 和脑源性神经营养因子(BDNF)蛋白表达水平。采用三箱交互、新物体识别、Y 迷宫、Morris 水迷宫、旷场、埋珠、自梳等行为学实验评估小鼠的 ASD 样行为。采用免疫荧光实验检测小鼠海马神经发生情况。**结果**　与 $Mecp2^{f/y}$-Con 组及 WT 组小鼠相比，$Mecp2^{f/y}$ 组小鼠社交能力指数、社交新奇指数均显著下降($P<0.05$)，新物体识别实验认知指数显著下降($P<0.001$)，Y 迷宫新臂停留时间及进入次数显著下降($P<0.05$)，Morris 水迷宫目标象限停留时间显著缩短($P<0.05$)、平台穿越次数显著减少($P<0.05$)，旷场中央停留时间显著减少($P<0.05$)，埋珠数量、自梳次数及自梳时间均显著增加($P<0.05$)，$Nestin^+$、$Nestin^+MCM2^+$、$Tbr2^+$、$Tbr2^+MCM2^+$、DCX^+、DCX^+MCM2^+ 和 $BrdU^+NeuN^+$ 神经元细胞数量显著下降($P<0.05$)，$BrdU^+DCX^+$ 未成熟神经元细胞数量显著增加($P<0.01$)，BDNF 蛋白表达水平显著下降($P<0.05$)。**结论**　特异性敲除小鼠 DG 神经元中的 *Mecp2* 基因会影响 AHN，诱发 ASD 样行为，为 ASD 的神经生物学机制提供了研究证据。

关键词： *Mecp2* 基因；孤独症谱系障碍样行为；海马齿状回；海马神经发生；脑源性神经营养因子

中图分类号：R179　**文献标识码：**A　**文章编号：**1008-6579(2026)08-0855-07　doi:10.11852/zgetbjzz2025-1288

Effects of *Mecp2*-specific knockout on adult hippocampal neurogenesis in mice

ZHANG Yuying, ZHAI Jinhe, YU Xinran, YAO Xueke, XU Zihan, ZHANG Xiaoyan, YANG Jiutian, ZHANG Houyi, ZHANG Jie, XU Yi, SHI Keqing, WANG Jia

Department of Child and Adolescent Health and Maternal and Child Health, School of Public Health, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150081, China

Corresponding author: WANG Jia, E-mail: wangjiahyd@163.com

Abstract: Objective　To investigate the effects of specific knockout of the *Mecp2* gene in dentate gyrus (DG) neurons on adult hippocampal neurogenesis (AHN) and autism spectrum disorder (ASD)-like behaviors in mice, so as to provide potential therapeutic directions for ASD caused by genetic abnormalities. **Methods**　*Mecp2*-flox mice were randomly divided into four groups: $Mecp2^{f/y}$, $Mecp2^{f/y}$-Con, wild-type (WT), and WT-Con groups, with 6 mice in each group. Western Blot was used to determine the protein expression levels of MeCP2 and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). ASD-like behaviors were evaluated using the three-chamber sociability test, novel object recognition (NOR) test, Y-maze, Morris water maze (MWM), open field test, marble burying test, and self-grooming test. Immunofluorescence staining was utilized to assess hippocampal neurogenesis. **Results**　Compared with $Mecp2^{f/y}$-Con group and WT group, $Mecp2^{f/y}$ mice exhibited significantly decreased sociability and social novelty indices ($P<0.05$), impaired cognitive performance indicated by a reduced recognition index in the NOR test ($P<0.001$), decreased duration and entries into the novel arm of the Y-maze ($P<0.05$), shortened target quatrant dwell time ($P<0.05$) and fewer platform crossings in the Morris water maze ($P<0.05$), reduced center dwell time in the open field test ($P<0.05$), and increased marble burying count, as well as elevated frequency and duration of self-grooming ($P<0.05$). Furthermore, significant reductions were observed in the number of $Nestin^+$, $Nestin^+MCM2^+$, $Tbr2^+$, $Tbr2^+MCM2^+$, DCX^+, DCX^+MCM2^+ and $BrdU^+NeuN^+$ cells ($P<0.05$), while the number of $BrdU^+DCX^+$ immature neurons was significantly increased ($P<0.01$). The protein expression level of BDNF was significantly decreased in $Mecp2^{f/y}$ mice($P<0.05$). **Conclusion**　The specific knockout of the *Mecp2* gene in mouse DG neurons disrupts AHN, and consequently induces ASD-like behaviors, which provide experimental evidence for

基金项目：黑龙江省省属科研院所科研业务费项目(CZKYF2023-1-A010)

作者简介：张钰滢(2000—)，女，硕士研究生在读，主要研究方向为儿童发育障碍机制研究。

通信作者：王佳，E-mail：wangjiahyd@163.com

the neurobiological mechanisms underlying ASD.

Keywords: *Mecp2* gene; autism spectrum disorder-like behaviors; dentate gyrus; adult hippocampal neurogenesis; brain-derived neurotrophic factor

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种以社交沟通障碍、局限兴趣和重复刻板行为为核心特征的神经发育障碍性疾病[1],严重影响儿童健康发展。ASD 发病机制尚未完全清楚,遗传基因缺陷是 ASD 发病的关键因素,目前已发现上千个相关基因变异与 ASD 有关[2]。作为众多致病基因之一的 *Mecp2* 基因位于 X 染色体上,编码的甲基 CpG 结合蛋白 2(MeCP2)在神经系统中广泛表达,严重影响儿童大脑的早期发育和成熟过程[3]。然而,ASD 并非仅局限于儿童期,其核心症状往往伴随终生,患者成年后仍存在社交障碍等行为表现。因此神经发生是神经干细胞通过增殖和分化形成具有特定功能的神经元,并与其周围的其他神经元建立连接以实现神经功能的过程[4],这一过程在儿童早期大脑快速发育阶段尤为活跃,但该窗口期较为狭窄。值得注意的是,成年期海马神经发生(adult hippocampal neurogenesis, AHN)在齿状回(dentate gyrus, DG)中持续活跃[5],为神经干预提供了可行性。然而,*Mecp2* 基因影响 ASD 样行为是否与 AHN 异常有关尚不明确。本研究通过建立 DG 神经元中 *Mecp2* 基因的特异性敲除小鼠模型,综合评估其对行为表型和 AHN 进程的影响,以期为超越儿童关键干预窗口的治疗策略提供思路。

1 对象和方法

1.1 对象 *Mecp2*-flox 鼠(NO. T052309)购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司,饲养于哈尔滨医科大学实验动物中心,温度(22±2)℃,湿度 40%~60%,12h 光暗周期(8:00—20:00),提供充足的饲料和水。小鼠出生后 28 天鉴定基因型,选取 8 周龄雄性纯合子小鼠(*Mecp2*$^{f/y}$)和同窝野生型小鼠(WT),分为 *Mecp2*$^{f/y}$ 组、*Mecp2*$^{f/y}$-Con 组、WT 组和 WT-Con 组,每组各 6 只。*Mecp2*$^{f/y}$ 组和 WT 组注射 rAAV-hSyn-CRE-WPRE-hGH polyA,*Mecp2*$^{f/y}$-Con 组和 WT-Con 组注射 rAAV-hSyn-CRE-EGFP-WPRE-hGH pA。所有实验均获得哈尔滨医科大学动物中心实验动物伦理委员会批准(HMUIRB2023039)。

1.2 实验材料 0.3%戊巴比妥钠,5-溴-2′-脱氧尿苷(BrdU,美国 Sigma),兔抗 Beta Actin(武汉三鹰),兔抗脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)(英国 Abcam),Goat Anti-Rabbit IgG-HRP 抗体(上海爱必信),鼠抗 DCX、鼠抗 NeuN、兔抗 Tbr2、兔抗 Nestin(杭州华安),兔抗 MCM2(武汉贝茵莱),鼠抗 MCM2(南京巴傲得),兔抗 BrdU(沈阳万类),兔抗 Mecp2、山羊抗鼠 488、山羊抗鼠 594、山羊抗兔 488、山羊抗兔 594(美国 Cell Signaling Technology)。

1.3 行为学测试 雄性小鼠于术后 3 周进行行为学测试。

1.3.1 三箱交互实验 用于评估小鼠的社交行为。1)社交能力测试阶段,左室空置,右室放置 Stranger 1,小鼠中室入箱,记录 10min 内在各室的探索时间。2)社交新奇测试阶段,Stranger 1 移至左侧,右室放置 Stranger 2,再次将小鼠放入中室,记录 10min 内在各室的探索时间。

1.3.2 新物体识别实验 用于评估小鼠的识别记忆能力。箱内固定两个完全相同的积木,小鼠自由探索 10min。1h 后将其中 1 个替换为形状、颜色不同的积木,记录 5min 内小鼠对新旧积木的探索时间。

1.3.3 Y 迷宫实验 用于评估小鼠的工作记忆能力。关闭新异臂,小鼠自由探索 10min。间隔 1h 后,打开新异臂,记录小鼠 5min 内新异臂停留时间及进入次数。

1.3.4 Morris 水迷宫实验 用于评估小鼠的空间记忆能力。定位巡航实验阶段,小鼠第三象限入水,60s 限制时间内找到平台,休息 15s;若未找到则引导至平台,休息 15s。定位巡航实验连续 4d,每天上午和下午固定时间各 1 次。第 5 天移除平台,进行空间探索实验,小鼠第三象限入水,记录 60s 内小鼠的目标象限停留时间及平台穿越次数。

1.3.5 旷场实验 用于评估小鼠的焦虑行为。小鼠适应 10min,随后记录 10min 内小鼠中央区域活动时间,时间越长,表示小鼠焦虑程度越低。

1.3.6 埋珠实验 用于评估小鼠的重复刻板行为。在铺有 4cm 厚垫料的标准鼠笼中,3×5 等距摆放直径 2cm 的大理石珠,小鼠自由活动 10min,以掩盖面积≥2/3 为标准,记录埋珠数量。

1.3.7 自梳实验 用于评估小鼠的重复刻板行为。适应 5min 后,记录小鼠 10min 内的梳理次数与总时长。

1.4 蛋白免疫印迹实验 BCA 法提取海马组织总蛋白,电泳、转膜、封闭,一抗 4℃过夜孵育,二抗室

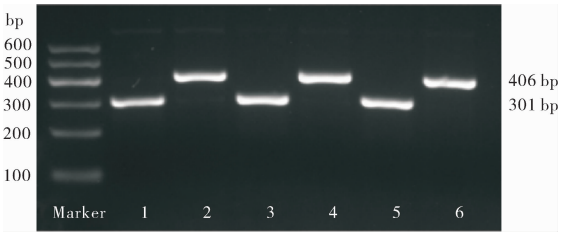
温避光孵育 1h，ECL 曝光显色，计算目标条带灰度值。

1.5　免疫荧光实验　50mg/kg 剂量腹腔注射 15mg/mL BrdU 溶液，2 次/d，连续 3d[6]。心脏灌注取脑组织，固定、脱水、包埋，40μm 厚度矢状切片贴附于载玻片上，封闭，一抗 4℃过夜孵育，二抗室温避光孵育，封片，激光共聚焦显微镜避光条件下采集图像。

1.6　统计学方法　利用 SPSS 26.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，用 K-S 检验进行正态性分析。正态分布数据用单因素方差分析进行多组间比较，Tukey 事后检验进行两组间比较。非正态分布数据用 Kruskal-Wallis H 检验进行多组间比较，Manny-Witney U 检验进行两组间比较。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　小鼠基因型鉴定结果　凝胶电泳分析 *Mecp2* 基因位点表达情况，301bp 条带为 WT 条带，406bp 条带为 *Mecp2*-flox 阳性条带。只具有 301bp 条带的小鼠的基因组中只有野生型序列，为 WT 小鼠；只具有 406bp 条带的小鼠的基因组中只有 *Mecp2*-flox 阳性序列，为 $Mecp2^{f/y}$ 小鼠。见图 1。

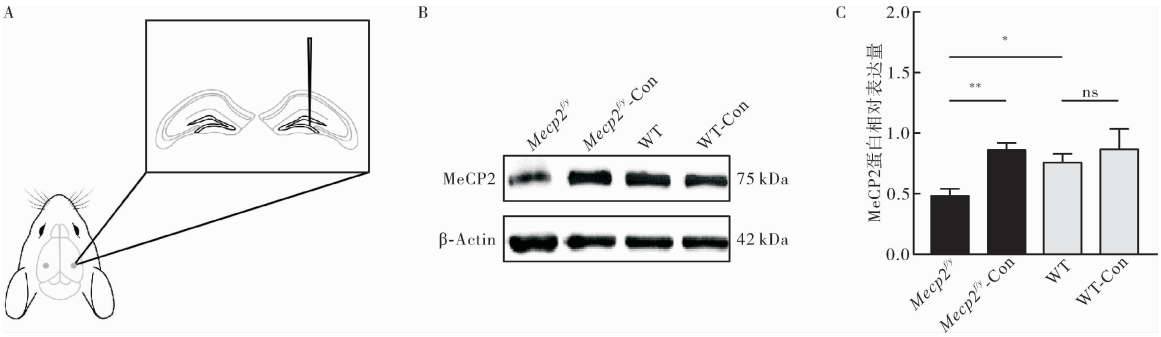


注：2、4、6 泳道样本来自 $Mecp2^{f/y}$ 小鼠；1、3、5 泳道样本来自 WT 小鼠。

图 1　*Mecp2*-flox 鼠基因型鉴定结果

Fig. 1　Genotype identification results for *Mecp2*-flox mice

2.2　MeCP2 蛋白表达水平　$Mecp2^{f/y}$ 组小鼠海马组织 MeCP2 蛋白表达水平较 $Mecp2^{f/y}$-Con 组和 WT 组均显著下降（$P<0.05$）。见图 2。



注：A 为脑立体定位注射示意图；B 为 MeCP2 蛋白电泳图；C 为 MeCP2 蛋白比较图。Tukey 检验，* $P<0.05$，** $P<0.01$，ns 为 $P>0.05$。

图 2　Western blot 检测 MeCP2 蛋白表达

Fig. 2　Expression levels of MeCP2 protein in the hippocampus detected by Western blotting

2.3　小鼠行为学测试

2.3.1　社交能力评估　三箱交互实验结果显示，与 $Mecp2^{f/y}$-Con 组和 WT 组比较，$Mecp2^{f/y}$ 组小鼠社交能力指数、社交新奇指数均显著下降（$P<0.05$）。见表 1。

2.3.2　认知能力评估　与 $Mecp2^{f/y}$-Con 组和 WT 组相比，$Mecp2^{f/y}$ 组小鼠新物体识别认知指数（recognition index，RI）显著下降（$P<0.001$），Y 迷宫新异臂停留时间及进入次数均显著下降（$P<0.05$），Morris 水迷宫目标象限停留时间显著缩短及平台穿越次数显著下降（$P<0.05$）。见表 1。

2.3.3　焦虑水平评估　旷场实验结果显示，与 $Mecp2^{f/y}$-Con 组和 WT 组相比，$Mecp2^{f/y}$ 组小鼠中央停留时间显著缩短（$P<0.05$）。见表 1。

2.3.4　重复刻板行为评估　与 $Mecp2^{f/y}$-Con 组和 WT 组比较，$Mecp2^{f/y}$ 组小鼠埋珠数量与自梳次数显著增加、自梳时间显著延长（$P<0.05$）。见表 1。

2.4　免疫荧光结果

2.4.1　小鼠 NSCs、NPCs 和神经母细胞的存活与增殖情况　分别用 Nestin、Tbr2、DCX 和 MCM2 标记神经干细胞（NSCs）、神经祖细胞（NPCs）、神经母细胞和增殖细胞。与 $Mecp2^{f/y}$-Con 组和 WT 组比较，$Mecp2^{f/y}$ 组小鼠 $Nestin^+$、$Nestin^+$ $MCM2^+$、$Tbr2^+$、$Tbr2^+$ $MCM2^+$、DCX^+ 和 DCX^+ $MCM2^+$ 细胞数量均显著下降（$P<0.05$）。见图 3。

2.4.2　小鼠未成熟神经元和成熟神经元的存活情况　用 DCX、NeuN、BrdU 分别标记未成熟神经细胞、成熟神经细胞和处于增殖期的细胞。与 $Mecp2^{f/y}$-Con 组和 WT 组相比，$Mecp2^{f/y}$ 组小鼠 $BrdU^+$ DCX^+ 细胞数量均显著增加（$P<0.01$），$BrdU^+$ $NeuN^+$ 细胞数量均显

表 1 各组小鼠的行为学检测结果($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Comparison of behavioral test results among mice in different groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	*Mecp2*$^{f/y}$组①	*Mecp2*$^{f/y}$-Con 组②	WT 组③	WT-Con 组④	*F* 值	*P* 值	事后两两比较
三箱交互实验							
社交能力指数(%)	−17.68±22.80	29.05±10.77	35.19±20.36	41.40±11.77	14.63	<0.001	①<②、③
社交新奇指数(%)	−11.37±19.76	34.47±30.52	32.49±20.23	56.74±17.70	9.54	<0.001	①<②、③
新物体识别实验							
RI(%)	27.23±8.33	55.40±15.07	64.07±8.36	65.20±7.69	17.69	<0.001	①<②、③
Y 迷宫实验							
新异臂停留时间(s)	18.82±22.37	65.05±17.63	67.48±26.22	88.47±28.68	8.92	<0.001	①<②、③
新异臂进入次数(次/min)	0.15±0.04	0.50±0.14	0.48±0.23	0.53±0.21	5.22	0.008	①<②、③
Morris 水迷宫实验							
目标象限停留时间(s)	20.27±11.66	44.45±6.93	43.42±5.83	41.39±7.45	3.69	<0.050	①<②、③
平台穿越次数(次/min)	4.33±1.51	7.83±1.47	7.50±1.52	8.33±2.42	6.24	0.004	①<②、③
旷场实验							
中央停留时间(s)	5.80±4.87	56.88±9.96	50.50±24.70	37.32±19.56	9.26	<0.001	①<②、③
埋珠实验							
埋珠个数(个/min)	0.96±0.15	0.60±0.07	0.52±0.13	0.46±0.27	8.51	0.001	①>②、③
自梳实验							
自梳次数(次/min)	1.24±0.36	0.64±0.15	0.44±0.27	0.56±0.42	6.24	0.005	①>②、③
自梳时间(s)	193.72±113.86	53.20±22.17	81.53±32.50	23.20±14.79	7.53	0.002	①>②、③

著减少($P<0.05$)。见图 4。

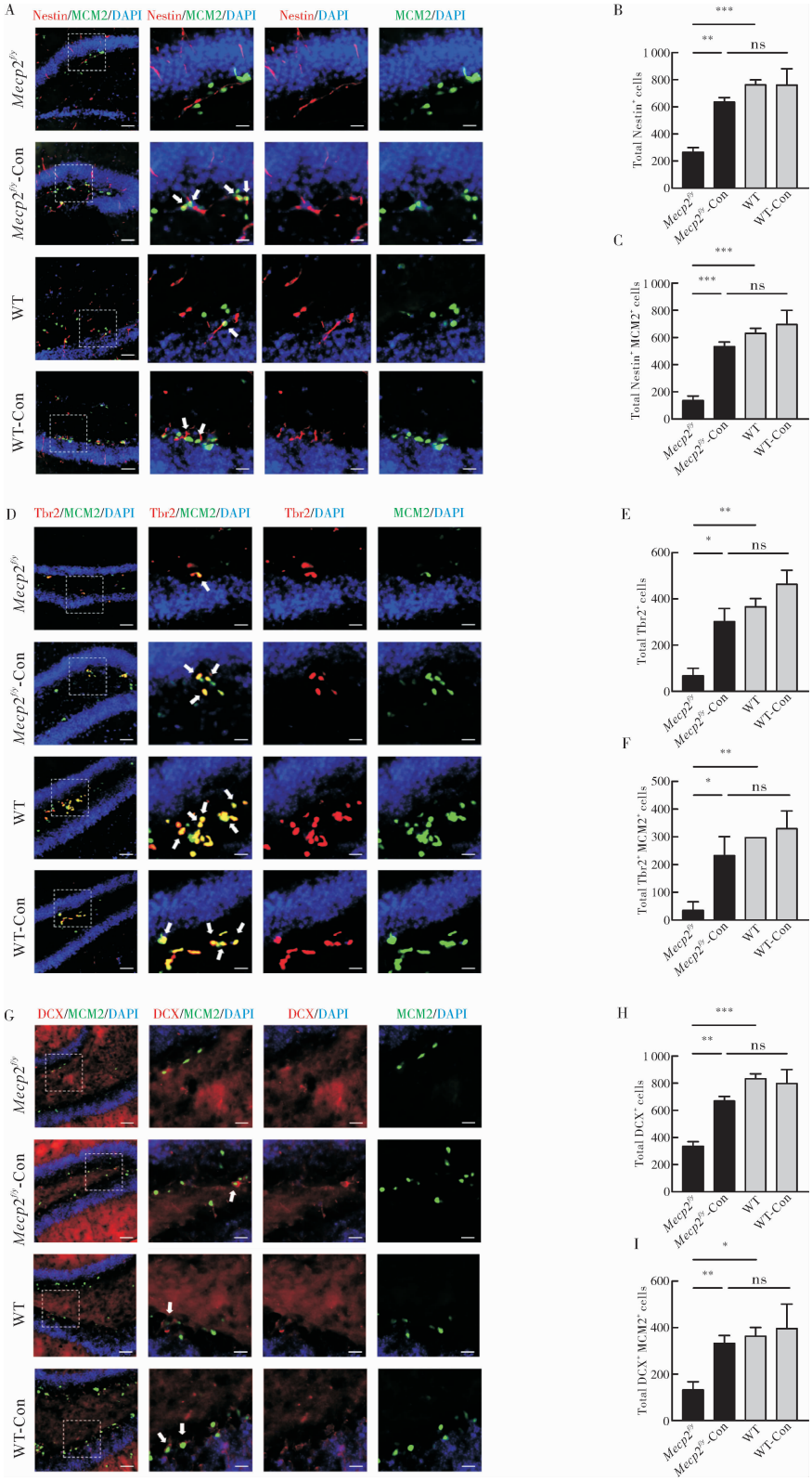
2.5 海马 BDNF 表达水平 与 *Mecp2*$^{f/y}$-Con 组和 WT 组比较,*Mecp2*$^{f/y}$组小鼠海马的 BDNF 蛋白表达水平、神经元细胞标记个数均显著下降($P<0.05$)。见图 5。

3 讨 论

ASD 虽发病于儿童早期,但其核心症状常持续至成年,提示利用成年期持续存在的海马神经发生探索干预策略,有望突破儿童早期干预的窗口期限制。近年来,多项研究显示 *Mecp2* 基因突变与 ASD 发病密切相关[7-8]。DG 中的神经发生自胚胎早期持续至成年期[9],因此,即使 ASD 确诊时间晚于神经发生活跃的高峰期,DG 内仍有神经发生存在。本研究以 8 周龄雄性 *Mecp2*$^{f/y}$小鼠为研究对象,通过在 DG 神经元中特异性敲除 *Mecp2* 基因,检测小鼠行为表型及 AHN 改变,探讨 *Mecp2* 如何通过 AHN 影响 ASD 样行为。

3.1 齿状回中 *Mecp2* 基因特异性敲除对小鼠 ASD 样行为的影响 本研究在 DG 神经元中特异性敲除 *Mecp2* 基因,三箱交互实验结果表明小鼠社交能力下降,新物体识别、Y 迷宫、Morris 水迷宫实验结果表明小鼠认知能力下降,旷场实验结果表明小鼠焦虑水平升高,埋珠、自梳实验结果表明小鼠重复刻板行为增加,即小鼠表现出了与 ASD 同样的社交障碍、重复刻板行为等核心表型。*Mecp2* 基因是大脑中的关键转录调节因子[10],人群和动物研究证实,*Mecp2* 基因过表达和低表达都会导致 ASD 样行为[11]。研究发现,全身敲除 *Mecp2* 会导致小鼠社交互动能力下降、学习能力延迟[12],中枢神经系统 GABA 能细胞中 *Mecp2* 基因的缺失可导致小鼠出现 ASD 样行为[13],而仅敲除海马中的 *Mecp2* 基因会导致小鼠社交能力显著降低、学习记忆严重受损[14]。DG 作为海马的关键亚区,是调控认知功能的核心区域之一。相关研究表明,颞叶癫痫模型鼠存在典型的认知缺陷,在 DG 中过表达 *Mecp2* 基因可以改善其认知水平[15]。本研究在 DG 神经元中特异性敲除 *Mecp2* 基因,发现相比于对照组,小鼠产生了一系列 ASD 样行为表型,表明 *Mecp2* 功能缺陷仍可导致与 ASD 儿童期发病且成年后持续存在的核心表型。然而,*Mecp2* 基因缺陷如何通过影响特定海马亚区,导致 ASD 核心行为异常,尚不明确。

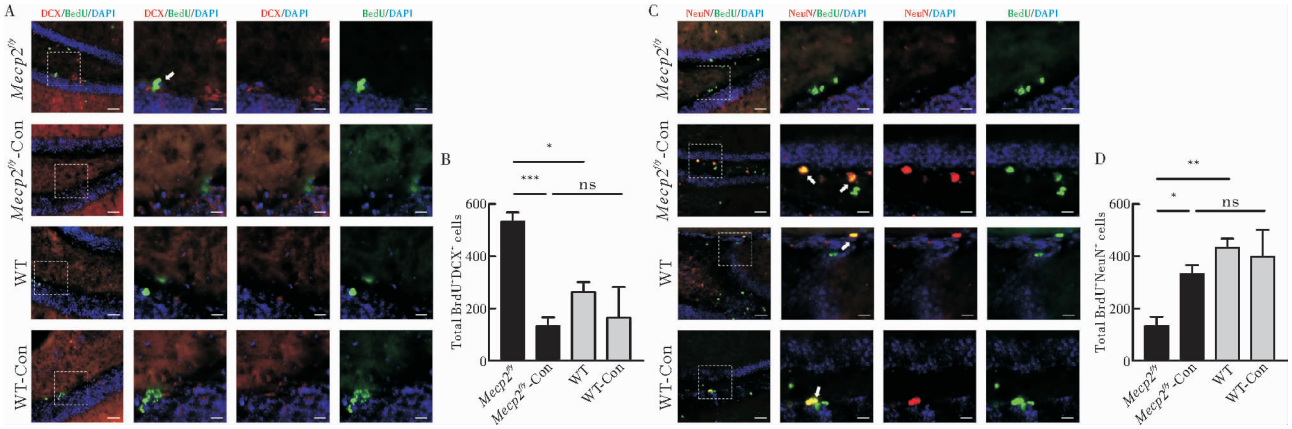
3.2 齿状回中 *Mecp2* 基因特异性敲除对 AHN 的影响 本研究发现,在 DG 神经元中特异性敲除 *Mecp2* 基因,小鼠 Nestin$^+$、Nestin$^+$ MCM2$^+$、Tbr2$^+$、Tbr2$^+$ MCM2$^+$、DCX$^+$和 DCX$^+$ MCM2$^+$细胞数量显著下降,即小鼠 NSCs、NPCs、神经母细胞、增殖细胞数量显著减少,表明小鼠神经元细胞的分化和增殖过程均发生异常。BrdU$^+$ DCX$^+$细胞数量显著增加,BrdU$^+$ NeuN$^+$细胞数量显著减少,即未成熟神经元细胞数量增加,成熟神经元细胞数量减少,表明小鼠神经元细胞成熟过程异常。有证据表明 ASD 患者普遍存在海马神经功能损伤,神经发生紊乱是重要病理特征之一[16],本研究在动物模型上观察到了类似的结果。Smrt 等[17]发现,*Mecp2* 基因过表达会导致小鼠成年海马 NSCs 显著积累,NPCs



注：A～C 为 Nestin$^+$、Nestin$^+$MCM2$^+$神经元细胞免疫荧光染色代表图及比较；D～F 为 Tbr2$^+$、Tbr2$^+$MCM2$^+$神经元细胞免疫荧光染色代表图及比较；G～I 为 DCX$^+$、DCX$^+$MCM2$^+$神经元细胞免疫荧光染色代表图及比较。Tukey 检验，* $P<0.05$，** $P<0.01$，*** $P<0.001$，ns 为 $P>0.05$。

图 3　免疫荧光染色检测 NSCs、NPCs 和神经母细胞的存活和增殖（×100μm）

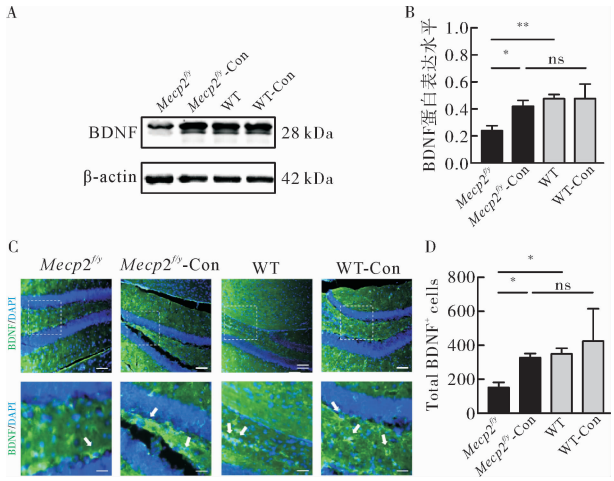
Fig. 3　Survival and proliferation of NSCs, NPCs, and neuroblasts in the hippocampus assessed by immunofluorescence staining（×100μm）



注：A～B 为 $BrdU^+DCX^+$ 神经元细胞免疫荧光染色代表图像及比较；C～D 为 $BrdU^+NeuN^+$ 神经元细胞免疫荧光染色代表图像及比较。Tukey 检验，* $P<0.05$，** $P<0.01$，*** $P<0.001$，ns 为 $P>0.05$。

图 4 免疫荧光染色检测未成熟神经元和成熟神经元的存活（×100μm）

Fig. 4 Survival of immature and mature neurons in the hippocampus evaluated by immunofluorescence staining（×100μm）



注：A～B 为 BDNF 蛋白电泳图及比较；C～D 为 $BDNF^+$ 神经元细胞免疫荧光染色代表图及比较。Tukey 检验，* $P<0.05$，** $P<0.01$，ns 为 $P>0.05$。

图 5 Western blot 及免疫荧光染色检测 BDNF 表达（×100μm）

Fig. 5 Expression of BDNF in the hippocampus detected by Western blotting and immunofluorescence staining（×100μm）

减少，是神经元细胞分化受阻的表现；在 *Mecp2*-KO 小鼠中，未成熟神经元细胞积累，成熟神经元细胞数量减少，是 AHN 成熟过程受损表现，佐证了 *Mecp2* 基因对海马神经发生的调控作用。此外，有研究表明 ASD 模型鼠 DG 区域神经元细胞数量显著降低是 AHN 异常的结果[18]。当前缺少关于 *Mecp2* 基因与海马神经发生不同阶段的直接关联证据，本研究提示 *Mecp2* 基因突变通过影响 AHN，使神经元细胞的分化、增殖和成熟过程发生异常，导致 ASD 样行为的发生，为特定基因型的 ASD 神经生物学机制提供了研究依据，也为调控 AHN 改善 ASD 症状提供了明确证据。

进一步探索发现，在 DG 神经元中特异性敲除 *Mecp2* 基因，损害神经发生的同时，小鼠海马组织 BDNF 表达水平显著下调。BDNF 是一种脑源性神经营养因子，对中枢神经系统神经元的发育和存活至关重要，通过调控 NSCs 的增殖、分化影响海马神经发生[19]。人群研究表明，ASD 患者外周血 BDNF 表达水平下降[20]。体内外研究证明，*Mecp2* 基因敲除鼠的 BDNF 表达水平下降，两者存在协同关系[21-22]。有研究表明，海马 BDNF 表达降低会抑制神经发生，提升 BDNF 水平被证明可以挽救神经发生障碍和认知缺陷[23]。提示 BDNF 可能是 *Mecp2* 基因调控神经发生的关键分子，研究将继续探索该过程的 BDNF 相关信号通路。

综上所述，本研究结合 Cre-LoxP 系统成功构建 DG 神经元 *Mecp2* 基因特异性敲除小鼠模型，模拟临床 ASD 患儿自发育早期便存在的持续性病理损伤，证实 *Mecp2* 基因缺失通过影响 AHN 导致 ASD 样行为，并揭示 BDNF 是参与该过程的关键分子，提示通过靶向 BDNF 改善 AHN 异常可能作为 *Mecp2* 基因缺陷相关 ASD 潜在干预方向，为弥补儿童期干预窗口局限性的成年期神经干预策略及 ASD 新型干预策略提供了实验依据。本研究存在一定的局限性，不同实验个体对病毒注射的吸收效率可能存在差异，且难以排除其在脑组织内扩散导致的局部富集干扰，后续研究将进一步优化病毒注射方案以消除上述混杂因素。

利益冲突声明 本文不存在利益冲突

数据可用性声明 本研究数据包含了实验动物的个体身份标识、健康状况及处理历史等敏感信息。鉴于数据的特殊性质及动物伦理委员会对原始影像资料的保护要求，无法公开

原始数据。

参考文献

[1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders(5th ed)[M]. Arilington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.

[2] Wang M, Zhang X, Zhong L, et al. Understanding autism: Causes, diagnosis, and advancing therapies[J]. Brain Res Bull, 2025, 227: 111411.

[3] 彭镜. *Mecp2* 基因及 MECP2 相关疾病[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(5): 494-497.

[4] Dori I, Bekiari C, Grivas I, et al. Birth and death of neurons in the developing and mature mammalian brain[J]. Int J Dev Biol, 2022, 66(1-3): 9-22.

[5] Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: Significant answers and significant questions[J]. Neuron, 2011, 70(4): 687-702.

[6] Alén F, Gómez-Redondo I, Rivera P, et al. Sex-dimorphic behavioral alterations and altered neurogenesis in U12 intron splicing-defective Zrsr1 mutant mice[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): 3543.

[7] Yenkoyan K, Grigoryan A, Kutna V, et al. Cerebellar impairments in genetic models of autism spectrum disorders: A neurobiological perspective[J]. Prog Neurobiol, 2024, 242: 102685.

[8] Jing PB, Zhou YW, Zhang FM, et al. Autistic-like behaviors and impaired chronic inflammatory pain in primary nociceptive neuron-specific deletion of *Mecp2* or *Fmr1* knockout male mice[J]. Behav Brain Res, 2025, 486: 115570.

[9] Moreno-Jiménez EP, Terreros-Roncal J, Flor-García M, et al. Evidences for adult hippocampal neurogenesis in humans[J]. J Neurosci, 2021, 41(12): 2541-2553.

[10] Xu M, Qi S, Calhoun V, et al. Aberrant brain functional and structural developments in *Mecp2* duplication rats[J]. Neurobiol Dis, 2022, 173: 105838.

[11] Wen Z, Cheng TL, Li GZ, et al. Identification of autism-related *Mecp2* mutations by whole-exome sequencing and functional validation[J]. Mol Autism, 2017, 8: 43.

[12] Chao HT, Chen H, Samaco RC, et al. Dysfunction in GABA signalling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes[J]. Nature, 2010, 468(7321): 263-269.

[13] Wang Q, Tang B, Hao S, et al. Forniceal deep brain stimulation in a mouse model of Rett syndrome increases neurogenesis and hippocampal memory beyond the treatment period[J]. Brain Stimul, 2023, 16(5): 1401-1411.

[14] Chen Y, Yang SN, Fu GL, et al. Effects of MeCP2 on chronic seizures and cognitive function in mice with temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2025(210): 107512.

[15] Chen Z, Li X, Zhou J, et al. Accumulated quiescent neural stem cells in adult hippocampus of the mouse model for the *Mecp2* duplication syndrome[J]. Sci Rep, 2017, 7: 41701.

[16] Banker SM, Gu X, Schiller D, et al. Hippocampal contributions to social and cognitive deficits in autism spectrum disorder[J]. Trends Neurosci, 2021, 44(10): 793-807.

[17] Smrt RD, Eaves-Egenes J, Barkho BZ, et al. Mecp2 deficiency leads to delayed maturation and altered gene expression in hippocampal neurons[J]. Neurobiol Dis, 2007, 27(1): 77-89.

[18] Sun M, Xue W, Meng H, et al. Dentate gyrus morphogenesis is regulated by an autism risk gene trio function in granule cells[J]. Neurosci Bull, 2025, 41(1): 1-15.

[19] Han H, Yao J, Wu J, et al. Implications of neurogenesis in depression through BDNF: Rodent models, regulatory pathways, gut microbiota, and potential therapy[J]. Mol Psychiatry, 2025, 30(9): 4409-4421.

[20] 汪鸿, 王小燕, 吴梅荣, 等. 孤独症谱系障碍儿童外周血淀粉酶样前体蛋白及脑源性生长因子的特异性研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(10): 1133.
Wang H, Wang XY, Wu MR, et al. Study on the specificity of amyloid precursor protein and brain derived neurotrophic factor in peripheral blood in children with autism spectrum disorder[J]. Chin J Child Health Care, 2018, 26(10): 1133-1136. (in Chinese)

[21] Chahrour M, Jung SY, Shaw C, et al. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription[J]. Science, 2008, 320(5880): 1224-1229.

[22] Yazdani M, Deogracias R, Guy J, et al. Disease modeling using embryonic stem cells: MeCP2 regulates nuclear size and RNA synthesis in neurons[J]. Stem Cells, 2012, 30(10): 2128-2139.

[23] Breach MR, Lenz KM. Sex differences in neurodevelopmental disorders: A key role for the immune system[J]. Curr Top Behav Neurosci, 2023, 62: 165-206.

收稿日期:2025-11-14　**修回日期**:2026-05-19　**本文编辑**:李少闻