

• 综 述 •

# Rett 综合症的分子遗传学和治疗研究进展

吴 浩 综述, 钟 敏<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属儿童医院康复科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室, 重庆 400014)

**[摘要]** Rett 综合征(RTT)为自主神经系统严重病变导致的功能障碍性疾病,目前大多数学者认为其与 X 染色体上 MECP2 基因突变有关。RTT 患儿主要的临床表现为癫痫、呼吸功能障碍、丧失已学会的手部技能及语言能力等。既往诊断 RTT 主要依赖于患者特殊的临床表现,制药行业对于 RTT 的研究几乎仅针对 MECP2 蛋白下游靶点和改善对症功能。而随着关于 RTT 的研究不断深入及医疗技术的进步,近年来出现了许多新的治疗策略并取得了重大突破。该文主要收集研究 RTT 的分子机制和治疗进展的文献进行综述。

**[关键词]** Rett 综合征; 基因突变; 遗传; 分子机制; 治疗; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.11.030

**中图法分类号:**R714.14+3;G353.11

**文章编号:**1009-5519(2024)11-1945-05

**文献标识码:**A

## Advances in molecular genetics and therapy of Rett syndrome

WU Hao, ZHONG Min<sup>△</sup>

(Department of Rehabilitation, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing 400014, China)

**[Abstract]** Rett syndrome (RTT) is a functionally disabling disorder resulting from severe dysfunction of the autonomic nervous system. Currently, the majority of scholars believe it is associated with mutations in the MECP2 gene on the X chromosome. Clinical manifestations in RTT patients primarily include seizures, respiratory dysfunction, loss of previously acquired hand skills, and language abilities etc. In the past, the diagnosis of RTT mainly relied on the specific clinical manifestations of patients, and research on RTT in the pharmaceutical industry almost exclusively focused on downstream targets of MECP2 and improved symptomatic function. With the continuous deepening of research on RTT and the advancement of medical technology, many new therapeutic strategies have emerged in recent years and significant breakthroughs have been made. Therefore, in this review, the molecular mechanism and therapeutic progress of RTT were collected and reviewed.

**[Key words]** Rett syndrome; Gene mutation; Genetics; Molecular mechanism; Therapy; Review

Rett 综合征(RTT)由 RETT 医生于 1966 年首次提出<sup>[1]</sup>,是一种 X 连锁基因甲基化 CpG 结合蛋白 2 (MECP2)突变引起的严重神经系统疾病,该病主要影响女性,导致严重的认知障碍和身体残疾,也是女性智力残疾最重要的危险因素之一。在过去 20 年里,RTT 在女孩中发病率约为 7.1/100 000<sup>[2]</sup>。RTT 存在多种临床症状,如大脑发育异常、步态异常、手部刻板动作、言语丧失和呼吸异常等。虽然自发现 RTT 后关于该病的认识取得了显著的进步,但 MECP2 基因突变引起 RTT 患者出现不同症状发病机制尚未完全明确,制药行业对于 RTT 的研究几乎仅针对 MECP2 蛋白下游靶点和改善对症功能。而随着关于

RTT 的研究不断深入及医疗技术的进步,近年来出现了许多新的治疗策略并取得了重大突破。本综述为了解 RTT 分子机制和治疗前沿,选取相关文献进行分析,以期 RTT 研究进展提供一定的理论基础。

### 1 RTT 基因突变

**1.1 MECP2 基因** 1999 年的研究首次确定位于染色体 Xq28 的 MECP2 基因是 RTT 致病基因<sup>[3]</sup>。MECP2 基因长约 76 kb,包含 4 个外显子和 3 个内含子,其编码的 MECP2 蛋白有 3 个主要的功能区域: CpG 结合域(MBD)、转录抑制域(TRD)和 C 末端域(CTD)。MECP2 蛋白参与转录调节,主要通过甲基化的 DNA 相互作用,由 MBD 区识别位于基因启

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zhongmin@hospital.cqmu.edu.cn.

动子区的单一、对称的甲基化 CpG 双核苷,通过 TRD 区募集转录抑制因子 sin3A 和组蛋白去乙酰化酶共同组成转录抑制复合物,使核小体中 H3、H4 组蛋白去乙酰化,重塑染色质,从而抑制下游基因表达<sup>[3-4]</sup>。

**1.2 其他相关致病基因** 有研究发现,细胞周期依赖性激酶 5 蛋白基因(CDKL5)和叉头框蛋白 G1 基因(FOXG1)的突变在 RTT 发病中具有重要作用<sup>[5]</sup>。CDKL5 基因定位于 Xp22,临床表现为 X 连锁显性遗传。FOXG1 基因定位于 14q13,其编码一类大脑特异性蛋白,有转录活化和抑制的双重作用。既往认为 FOXG1 基因突变与部分先天型 RTT 有关,但随着相关报道越来越多,携带 FOXG1 基因突变的患者通常在语言、行走、社交互动和睡眠障碍方面更严重,因而又有学者提出 FOXG1 基因突变是一种与早发性脑病相关的独立临床事件<sup>[6]</sup>。

## 2 RTT 分子机制

有研究在超过 95% 的典型 RTT 患者和 75% 的非典型 RTT 患者中发现 MECP2 基因存在多种突变,在 MECP2 基因已确定的 4 600 多个变异中,超过 70% 与 RTT 有关<sup>[7]</sup>。MECP2 基因分子机制极为复杂,涉及多种信号通路。MECP2 蛋白存在 2 种剪切变异体 MECP2-e1 和 MECP2-e2,MECP2-e1 由外显子 1、3、4 编码,MECP2-e2 由外显子 2、3、4 编码,因两者编码基因序列差异,它们表现出重要而独特的功能特征。但在 RTT 患者中仅观察到 MECP2-e1 的突变,MECP2-e2 表达正常<sup>[8]</sup>。此外,MECP2-e1 主要在中枢神经系统中表达,说明 MECP2-e1 为大脑组织中主要存在亚型,MECP2-e1 基因转录障碍可导致神经系统症状,而 MECP2-e2 在神经系统中并未发现存在生物学功能<sup>[9]</sup>。MECP2 蛋白是一种多功能蛋白,参与基因的转录调节、染色质结构调整、RNA 剪切、microRNA 表达调节等<sup>[10]</sup>。其一级靶基因可能包括脑源性神经营养因子基因(BDNF)、远端缺失同源框 5 基因(DLX5)等,这些靶基因的改变可能影响神经系统的发育,导致出现 RTT 相关临床症状<sup>[11]</sup>:如 MECP2 基因突变引起 BDNF 表达下调,后者能保持正常的突触活动,因此导致神经元成熟障碍,树突分支减少。MECP2 蛋白影响 DLX5 位点处染色质沉默结构的形成,而 DLX5 调节  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)合成酶及成骨形成,产生 RTT 中癫痫、骨骼改变等临床症状。其他受 MECP2 蛋白调节的靶基因功能可能与神经递质相关<sup>[12]</sup>,从而导致 RTT 中典型的手部重复刻板运动及呼吸异常等症状。

## 3 RTT 治疗研究进展

**3.1 康复治疗** 目前,康复治疗的方法主要有物理疗法、音乐疗法、语言训练、增强和替代沟通策略、注意力训练和认知康复训练等<sup>[13]</sup>。有研究结果表明,康复干预措施可以改善 RTT 患者的粗大运动、精细运动和社交沟通技能<sup>[14]</sup>。一项基于物理治疗的随机试

验表明,丰富环境等干预措施可以减少 RTT 患者的功能缺陷。提供丰富的感觉运动环境,并包括多种支持活动,改善了 12 例 RTT 患者的粗大运动功能;在同一项试验中,受试者 BDNF 的血液水平也有显著增加<sup>[15]</sup>。CHOU 等<sup>[16]</sup>研究表明,音乐疗法结合父母的沟通培训和辅助设备使用,在改善 RTT 患儿社会行为方面发挥着重要作用,因此还可以用来减轻照顾者的负担。这项研究表明,父母可能不需要昂贵的技术费用或长时间的培训,就能加强 RTT 患儿的语言、非语言沟通能力及社交互动能力。系统的康复干预可以改善 RTT 患者的生活质量,根据个人量身定制特定的临床干预措施也是目前的研究热点。然而,可推广、标准化、高质量的方案仍十分有限,仅有少量经过严格研究的康复干预措施已经进入临床工作。未来的研究可能会提高对于康复干预措施具体机制和过程的理解,也是 RTT 的重要研究方向。

**3.2 药物再开发** 目前,关于 RTT 治疗探索的大多数药物均旨在改善患者的临床症状,且大多数药物已应用于其他神经系统疾病。比如沙立佐坦为具有 5-羟色胺 2A/多巴胺 D2 受体激动剂活性的抗精神病药物,目前也已用于 RTT 患者的临床试验(临床试验编号:NCT02790034)。

芬戈莫德为鞘氨醇 1-磷酸受体调节剂,最初应用于治疗多发性硬化症,其可通过增加 BDNF 水平来介导神经营养作用<sup>[17]</sup>。随着 BDNF 含量增加,MECP2 基因敲除动物模型的症状得到改善,由此推测芬戈莫德可用于治疗 RTT。为明确该推测,给予芬戈莫德干预 MECP2-/- 小鼠,发现在早期发育阶段改变了神经元结构的典型缺陷,改善了小鼠的运动行为和平均寿命<sup>[18]</sup>,最近完成了关于芬戈莫德使用安全性和有效性的临床试验,在 12 个月的治疗期内具有良好的耐受性和安全性,但未能提高血清和脑脊液中 BDNF 水平,在临床症状和磁共振检查中也没有观察到显著改善(临床试验编号:NCT02061137)。

羟基匹格列酮(Leriglitazone)是一种过氧化物酶体增植物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )激动剂,此前用于治疗 X-连锁肾上腺脑白质营养不良<sup>[19]</sup>。有研究结果显示,RTT 存在线粒体功能障碍,而羟基匹格列酮可调节线粒体功能,推测羟基匹格列酮可用于治疗 RTT,最新研究验证了这一猜想,羟基匹格列酮恢复了 RTT 小鼠模型成纤维细胞间的相互连接和线粒体的功能障碍,并发挥抗炎作用,使其一般情况和表型均有所改善<sup>[20]</sup>。按照这个思路,羟基匹格列酮不仅可以作为治疗 RTT 的一种潜在药物,还可以用于治疗其他线粒体疾病,为临床前试验提供必要证据。

目前,N-甲基 D-天冬氨酸受体(NMDAR)拮抗剂(如氯胺酮)在 RTT 治疗中取得较好的疗效和安全性。亚麻醉剂量氯胺酮在使用和药物清除期间均可改善 MECP2+/- 和 MECP2-/- 小鼠大脑皮质功

能,也缓解了刻板运动和呼吸障碍,说明 NMDAR 的急性影响和持续对下游信号通路的影响均可有效改善 RTT 表型。而相对于其他潜在的治疗方法,氯胺酮治疗 RTT 疗效已在关于雌性 MECP2 基因敲除小鼠的急性与慢性给药研究中得到证实<sup>[21]</sup>。虽然关于氯胺酮治疗 RTT 的早期临床试验已终止(临床试验编号:NCT02562820),但另一项使用氯胺酮的 II 期临床试验目前正在进行中(临床试验编号:NCT03633058),并且推测可在 RTT 患者中观察到较好的治疗效果。虽然有很大希望,但开发 NMDAR 调节剂的治疗潜力也必须驾驭使用此类制剂所带来的潜在重大风险,需要谨慎地选择药理学和优化 NMDAR 调节剂的使用。该领域的一个主要焦点仍然是将这些制剂对行为的宏观影响与潜在的作用机制联系起来。揭示其分子和细胞基础、下游信号通路及对其他神经递质系统的影响,蛋白质组学、高通量测序和神经成像等新技术可用于深入研究药物作用机制,利于进一步开发工作。

近期有研究测试了一种名为“人无痛神经生长因子(hNGFp)”的治疗效果,其通过直接作用于目标神经元和间接通过小胶质细胞发挥保护作用,逆转了 RTT 的 MECP2+/-小鼠模型的神经功能缺损<sup>[22]</sup>。但尚未进入临床试验阶段。此外,抗抑郁药物地昔帕明在 RTT 小鼠模型使用中取得良好效果,但最近一项欧洲临床试验显示,地昔帕明对 RTT 患者呼吸功能障碍疗效有限,且存在不良反应<sup>[23]</sup>。由于上述药物在临床前与临床疗效和安全性间的差异,也限制其在临床中的转化使用。

胰岛素样生长因子 1(IGF-1)活性肽(trofinetide)目前已经完成了 III 期临床试验,该试验评估了 trofinetide 与安慰剂在 187 例 5~20 岁 RTT 女性患者中的疗效和安全性方面的比较。研究结果显示,trofinetide 通过潜在减轻神经炎症和支持突触功能来治疗 RTT 患者的神经行为和运动症状<sup>[24]</sup>。近期,阿卡迪亚制药公司宣布,美国食品和药物管理局(FDA)已批准曲非奈肽(DAYBUE 即 trofinetide)用于治疗 2 岁及以上成人和儿童患者的 RTT<sup>[25]</sup>。DAYBUE 是第一个也是唯一一个被批准用于治疗 RTT 的药物,是治疗研究进展的一个重要“里程碑”,未来或许能给更多患者带来福音,同时也为其他还在研究中的治疗方案增强信心。

**3.3 针对性开发** 有研究表明,约 2 000 个基因的表达受到 MECP2 基因致病性突变的影响,其中大部分基因表达水平仅轻微表达增加或降低<sup>[26]</sup>。上述基因转录变化假设可导致受影响蛋白质产生一系列相互作用,这些相互作用可能会进一步促进 RTT 表型的表现<sup>[26]</sup>。RTT 药物开发工作旨在识别这些相互作用上的节点,这些节点可以作为潜在的药物靶点,用以修饰特定的基因结构域。

比如,在 MECP2 基因敲除小鼠模型中,谷氨酸与 GABA 信号通路均表现出功能障碍。依据以往使用代谢型谷氨酸受体(mGlu)和毒蕈碱受体的变构调节剂调节突触可塑性的经验,对 RTT 患者和健康人群上述受体表达情况分析发现,mGlu5、mGlu7、mGlu4 及 mGlu1 发生了显著变化<sup>[27]</sup>。使用最初开发用于其他疾病(例如精神分裂症)的正变构调节剂,目前已建立了 RTT 小鼠模型治疗新目标的临床前数据库。其他研究还对来自 RTT 患者和健康人群的诱导多能干细胞(iPSC)分析发现,钾离子-氯离子共转运体 2(KCC2)表达存在差异,这也为 KCC2 靶向治疗提供了参考依据<sup>[28]</sup>。

最新研究发现,应用多重表观基因组的靶向编辑方法,可以重新激活人类胚胎干细胞(hESCs)和衍生神经元中失活 X 染色体(Xi)沉默的野生型 MECP2 等位基因<sup>[29]</sup>。WANG 等<sup>[30]</sup>开发了一种基于甲基化核苷酸的蛋白水解靶向嵌合体(methyl-PROTAC),以靶向降解核苷酸的思路来调控表观遗传。除了表观基因组编辑,生物制药公司和学术机构正在开发多种恢复 MECP2 表达的方法,如基因转移疗法、RNA 编辑、选择性 Xi 再活化等<sup>[31]</sup>,这些方法可能提供了治疗 RTT 患者的新策略,但均还需要进一步研究来证实每种方法的疗效与安全性。

在神经系统疾病的药物研究中,虽然已在体外试验或动物模型中取得可靠且可重复的疗效,但从临床前到临床使用仍存在较高的失败率,如何提高临床疗效仍需充分的循证医学证据支持。基于上述因素,通过对患者样本的表达谱生成的数据、基因型-表型与已知 RTT 临床症状(即癫痫发作、语言)的相关性、源自患者的 iPSC 的发现和整合临床神经影像学研究的不断深入,在开发过程的早期将提高对拟达目标的转化信心。

**3.4 其他** 鉴于以往和正在进行的 RTT 临床开发计划,美国国立卫生研究院(NIH)、RTT 研究组织和 RTT 研究信托基金等组织已开始制定严格的临床前标准旨在提高转化成功率<sup>[32]</sup>。上述标准的制定确保临床开发候选药物的安全性和有效性可在实验室间进行重复。目前上述标准的优点较为明显,但不容忽视的是标准仍存在差异。此外,关于不同的临床前试验成果如何转化为临床试验,仍存在相当大的争论。例如,RTT 模型小鼠在学习和记忆研究中表现出可重复的损伤,上述损伤对多种药理学干预有反应。然而,在临床上量化语言功能障碍且四肢活动受限患者的认知能力变化仍具有较高的挑战性。结果预测推动 RTT 临床试验,旨在系统地对 RTT 患者进行表型分析(如临床试验编号:NCT02738281)或通过功能性生物标志物(如神经影像学、代谢产物或脑电图)进行量化而更可重复地测定,从而可提高临床试验成功率。例如,呼吸暂停与 RTT 患者心律异常和自发性

死亡有关<sup>[33]</sup>,上述呼吸异常可以通过远程可穿戴设备客观量化,同样如癫痫等 RTT 其他表型也可量化。

#### 4 小 结

综上所述,学界对 RTT 的认识已有了极大提高,对于 RTT 分子遗传机制也有了更深入研究,虽然在细胞和动物模型实验中已明确部分机制,但目前临床试验还需进一步研究。目前,RTT 许多治疗方法还在不断探索中,但它们提供了很好的思路和方向。总而言之,对 RTT 这一罕见性疾病的研究需要多学科协作、加大临床试验投入等各方面的共同参与,从而为患者提供可靠的治疗方案。

#### 参考文献

- [1] RETT A. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood[J]. *Wien Med Wochenschr*, 1966, 116(37): 723-726.
- [2] PETRITI U, DUDMAN D C, SCOSYREV E, et al. Global prevalence of Rett syndrome: Systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2023, 12(1): 5.
- [3] AMIR R E, VAN DEN VEYVER I B, WAN M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2[J]. *Nat Genet*, 1999, 23(2): 185-188.
- [4] LI Y, WANG H Y, MUFFAT J, et al. Global transcriptional and translational repression in Human Embryonic-Stem-Cell-Derived Rett syndrome neurons[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(4): 446-458.
- [5] D' MELLO S R. Rett and Rett-related disorders: Common mechanisms for shared symptoms? [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2023, 248(22): 2095-2108.
- [6] WONG L C, SINGH S, WANG H P, et al. FOXG1-Related syndrome: From clinical to molecular genetics and pathogenic mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4176.
- [7] KRISHNARAJ R, G H O, CHRISTODOULOU J R. Rett syndrome database update[J]. *Hum Mutat*, 2017, 38(8): 922-931.
- [8] GOOD K V, VINCENT J B, AUSIÓ J. MeCP2: The genetic driver of Rett syndrome epigenetics [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 620859.
- [9] MARTÍNEZ DE PAZ A, KHAJAVI L, MARTIN H, et al. MeCP2-E1 isoform is a dynamically expressed, weakly DNA-bound protein with different protein and DNA interactions compared to MeCP2-E2 [J]. *Epigenetics Chromatin*, 2019, 12(1): 63.
- [10] TILLOTSON R, BIRD A. The molecular basis of MeCP2 function in the brain[J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(6): 1602-1623.
- [11] PEJHAN S, RASTEGAR M. Role of DNA Methyl-CpG-Binding protein MeCP2 in Rett syndrome pathobiology and mechanism of disease[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(1): 75.
- [12] HOSHI M, ISHIYAMA M, WADA T K H, et al. Alteration of monoaminergic systems in the caudal medulla and its possible link to diurnal increase of apnea in a mouse model of Rett syndrome[J]. *J Oral Sci*, 2023, 65(2): 96-101.
- [13] AMOAKO A N, HARE D J. Non-medical interventions for individuals with Rett syndrome: A systematic review[J]. *J Appl Res Intellect Disabil*, 2020, 33(5): 808-827.
- [14] LIM J, GREENSPOON D, HUNT A, et al. Rehabilitation interventions in Rett syndrome: A scoping review [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62(8): 906-916.
- [15] DOWNS J, RODGER J, LI C, et al. Environmental enrichment intervention for Rett syndrome: An individually randomised stepped wedge trial[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 3.
- [16] CHOU M Y, CHANG N W, CHEN C, et al. The effectiveness of music therapy for individuals with Rett syndrome and their families[J]. *J Formos Med Assoc*, 2019: 1633-1643.
- [17] DEOGRACIAS R, YAZDANI M, DEKKERS M P J, et al. Fingolimod, a sphingosine-1 phosphate receptor modulator, increases BDNF levels and improves symptoms of a mouse model of Rett syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(35): 14230-14235.
- [18] PATNAIK A, SPIOMBI E, FRASCA A, et al. Fingolimod modulates dendritic architecture in a BDNF-Dependent manner[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3079.
- [19] RODRÍGUEZ-PASCAU L, VILALTA A, CERRADA M, et al. The brain penetrant PPAR $\gamma$  agonist leriglitazone restores multiple altered pathways in models of X-linked adrenoleukodystrophy [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(596): eabc0555.
- [20] MUSOKHRANOVA U, GRAU C, VERGARA C, et al. Mitochondrial modulation with leriglitazone as a potential treatment for Rett syndrome[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 756.

- [21] KATZ D M, MENNITI F S, MATHER R J. N-Methyl-D-Aspartate receptors, ketamine, and Rett syndrome: Something special on the road to treatments? [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(9):710-712.
- [22] TIBERI A, BORGONOVO G, TESTA G, et al. Reversal of neurological deficits by painless nerve growth factor in a mouse model of Rett syndrome[J]. *Brain*, 2024, 147(1):122-134.
- [23] MANCINI J, DUBUS J C, JOUVE E, et al. Effect of desipramine on patients with breathing disorders in Rett syndrome[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(2):118-127.
- [24] NEUL J L, PERCY A K, BENKE T A, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: A randomized phase 3 study[J]. *Nat Med*, 2023, 29(6):1468-1475.
- [25] KEAM S J. Trofinetide: First approval [J]. *Drugs*, 2023, 83(9):819-824.
- [26] GOGLIOTTI R G, FISHER N M, STANSLEY B J, et al. Total RNA sequencing of Rett syndrome autopsy samples identifies the M4 muscarinic receptor as a novel therapeutic target [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 365(2):291-300.
- [27] SMITH M, ARTHUR B, CIKOWSKI J, et al. Clinical and preclinical evidence for M(1) muscarinic acetylcholine receptor potentiation as a therapeutic approach for Rett syndrome [J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(4):1340-1352.
- [28] TANG X, DROTAR J, LI K J, et al. Pharmacological enhancement of KCC2 gene expression exerts therapeutic effects on human Rett syndrome neurons and Mecp2 mutant mice [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(503):eaau0164.
- [29] QIAN J M, GUAN X N, XIE B, et al. Multiplex epigenome editing of MECP2 to rescue Rett syndrome neurons [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(679):eadd4666.
- [30] WANG Z, LIU J, QIU X, et al. Methylated Nucleotide-based proteolysis-targeting chimera enables targeted degradation of methyl-CpG-binding protein 2 [J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(40):21871-21878.
- [31] GRIMM N B, LEE J T. Selective Xi reactivation and alternative methods to restore MECP2 function in Rett syndrome [J]. *Trends Genet*, 2022, 38(9):920-943.
- [32] KATZ D M, BERGER-SWEENEY J E, EUBANKS J H, et al. Preclinical research in Rett syndrome: Setting the foundation for translational success [J]. *Dis Model Mech*, 2012, 5(6):733-745.
- [33] NEUL J L, BENKE T A, MARSH E D, et al. Top caregiver concerns in Rett syndrome and related disorders: Data from the US natural history study [J]. *J Neurodev Disord*, 2023, 15(1):33.

(收稿日期:2024-01-16 修回日期:2024-04-18)

(上接第 1944 页)

- [27] MALONE M K, UJAS T A, BRITSCH D R S, et al. The immunopathology of B lymphocytes during stroke-induced injury and repair [J]. *Semin Immunopathol*, 2023, 45(3):315-327.
- [28] WEITBRECHT L, BERCHTOLD D, ZHANG T, et al. CD4(+) T cells promote delayed B cell responses in the ischemic brain after experimental stroke [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 91:601-614.
- [29] YU S, CUI W, HAN J, et al. Longitudinal change of Th1, Th2, and Th17 cells and their relationship between cognitive impairment, stroke recurrence, and mortality among acute ischemic stroke patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(7):e24542.
- [30] LU T, MA L, XU Q, et al. Blood Th17 cells and IL-17A as candidate biomarkers estimating the progression of cognitive impairment in stroke patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(8):e24581.
- [31] WANG C, HUO H, LI J, et al. The longitudinal changes of serum JKAP and IL-17A, and their linkage with anxiety, depression, and cognitive impairment in acute ischemic stroke patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(12):e24762.
- [32] ZHANG F, NIU M, GUO K, et al. The immunometabolite S-2-hydroxyglutarate exacerbates perioperative ischemic brain injury and cognitive dysfunction by enhancing CD8(+) T lymphocyte-mediated neurotoxicity [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):176.
- [33] HASEL P, LIDDELOW S A. Astrocytes [J]. *Curr Biol*, 2021, 31(7):R326-327.

(收稿日期:2024-01-25 修回日期:2024-04-19)