

邬建飞,蔡端芳,谭友果,等. 妊娠母体免疫激活动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(4): 507-513.

Wu JF, Cai DF, Tan YG, et al. Research advances in animal models of maternal immune activation during pregnancy [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(4): 507-513.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.04.011

妊娠母体免疫激活动物模型研究进展

邬建飞^{1,2}, 蔡端芳¹, 谭友果^{1,2}, 蒲建林¹, 向波^{2,3*}, 王丙龙^{1,2*}

(1. 自贡市精神卫生中心, 四川 自贡 643020; 2. 自贡市脑科学研究院, 四川 自贡 643020;
3. 西南医科大学附属医院精神科, 四川 泸州 646000)

【摘要】 妊娠期间对母体免疫系统的刺激会导致母体免疫激活(maternal immune activation, MIA), 流行病学研究显示 MIA 会增加子代神经发育障碍的风险, 进而诱导子代罹患自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)、精神分裂症(schizophrenia, SZ)和神经管缺陷(neural tube defects, NTD)等精神疾病, MIA 动物模型的建立对深入研究相关精神疾病的发病机制和探索有效的预防治疗方案至关重要。本文将对 MIA 实验动物的选择、建模药物的选择、子代的病理变化及相关治疗方案进行综述, 以期对相关实验研究和临床治疗提供一定的理论参考。

【关键词】 MIA 动物模型; 神经发育障碍; 精神疾病

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 04-0507-07

Research advances in animal models of maternal immune activation during pregnancy

WU Jianfei^{1,2}, CAI Duanfang¹, TAN Youguo^{1,2}, PU Jianlin¹, XIANG Bo^{2,3*}, WANG Binglong^{1,2*}

(1. Zigong Psychiatric Research Center, Zigong 643020, China. 2. Zigong Institute of Brain Science, Zigong 643020.
3. Department of Psychiatry, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000)

Corresponding author: XIANG Bo. E-mail: xiangbo@swmu.edu.cn; WANG Binglong. E-mail: 1179518349@qq.com

【Abstract】 Maternal immune activation (MIA) result from immune system stimulation during pregnancy. In addition, it can cause the offspring to develop autism spectrum disorder (ASD), schizophrenia (SZ), neural tube defects (NTD), and other mental illness, according to epidemiological research, which have indicated that MIA increases the chance of neurodevelopmental abnormalities in kids. To better understand the pathophysiology of linked mental illnesses and investigate efficient preventative and treatment options, it is crucial to construct animal models of MIA. In order to provide theoretical guidance for the pertinent experimental research and clinical therapy, this paper analyzes the selection of animals used to test MIA, the choice of modeling medications, the pathological alterations of offspring, and the applicable therapeutic options.

【Keywords】 MIA animal model; neurodevelopmental disorder; mental illness

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

胎儿的神经发育开始于妊娠早期, 而妊娠期母体易受各种病毒、细菌及其他不良外界环境的刺

激, 寨卡病毒的爆发证实母体妊娠期感染会对胎儿的神经发育造成严重的不良影响^[1]。流行病学研

【基金项目】 国家自然科学基金(82001414), 自贡市重点科技计划项目(2022ZCNKY21)。

Funded by National Natural Science Foundation of China(82001414), Zigong Key Science and Technology Plan(2022ZCNKY21).

【作者简介】 邬建飞(1995—), 男, 硕士研究生, 助理研究员, 研究方向: 神经发育生物学。Email: 179507209@qq.com

【通信作者】 向波(1986—), 男, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向: 精神疾病分子机制。Email: xiangbo@swmu.edu.cn;

王丙龙(1994—), 男, 硕士研究生, 助理研究员, 研究方向: 神经发育生物学。Email: 1179518349@qq.com。

* 共同通信作者

究显示孕妇产前感染是胎儿中枢神经系统(central nervous system, CNS)发育缺陷的重要诱因,不良外界刺激导致母体免疫激活(maternal immune activation, MIA),而 MIA 会增加子代患自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)、精神分裂症(schizophrenia, SZ)及神经退行性疾病等精神疾病的风险^[2-3]。MIA 动物模型的建立既有助于进一步研究母体感染与子代神经发育障碍之间的关系,也有利于深入探究相关精神疾病的病理机制和探索相应的预防治疗方案^[4]。目前研究人员已经在小鼠、大鼠、雪貂、猪和恒河猴等多种哺乳动物上建立了 MIA 模型,其中最常用到的建模药物是病毒 RNA 类似物聚肌胞苷酸(polyinosinic acid-polycytidylic acid, Poly(I:C))和脂多糖(lipopolysaccharides, LPS),分别通过激活 Toll 样受体 3(toll-like receptor 3, TLR3)和 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)通路来模拟病毒和细菌感染妊娠母体以实现母体免疫系统的激活^[3,5-8]。近年来国内外学者针对 MIA 模型开展了大量研究,但目前 MIA 建模用药种类、用药时间和用药剂量不尽相同,子代表型差异较大,因此本文将对近年来常用 MIA 建模方法进行综述,以期后续有关实验研究提供一定的理论参考。

1 建模动物的选择

目前 MIA 动物模型的选择比较广泛,已经在小鼠、大鼠、雪貂、猪和恒河猴等动物上建立了 MIA 模型,其中研究最多的是大小鼠。

1.1 小鼠和大鼠

小鼠和大鼠是最常见的模式动物,与其他实验动物相比具有易于饲养管理、繁殖能力强和实验操作简单等优点。小鼠和大鼠作为 MIA 动物模型已被深入研究,不仅 Poly(I:C)和 LPS 被广泛应用于建模,还有如细胞因子 IL-6、细菌以及细菌代谢产物等其他制剂也被用于诱导 MIA,研究人员主要通过子代的行为变化来判定子代的患病情况,然后对子代神经元结构、胶质细胞状态和促炎症因子的表达等进行检测,从而实现 MIA 子代相关精神疾病的研究^[2-3,7]。但鼠类的行为学具有一定的局限性,且鼠类与人类在生殖系统结构、神经发育过程和免疫系统等方面存在较大差异,用以鼠类为模型的 MIA 研究来反映人类相关流行病学研究还有较大差距。

1.2 雪貂

雪貂是一种小型肉食性动物,有 2000 多年的驯

养历史,目前被广泛应用于神经发育、脑疾病和免疫学等研究,已成为发育神经生物学的重要模式动物^[9]。雪貂作为神经生物学研究对象有许多优点,如雪貂出生时大脑发育不完全,许多神经发育过程维持到出生后,如脑回发育会持续到出生后的前 4 周,该过程与人类妊娠阶段最后 3 个月的神经发育状态相似,这使得雪貂特别适合用于大脑和神经发育过程中的创伤研究;同时雪貂的免疫系统与人类高度相似,因此雪貂也被用于病毒感染的免疫应激研究^[5,10]。另一方面,雪貂属于群居动物,妊娠周期较短,窝平均产仔数可达 8 只,能够保证 MIA 研究的子代样本量^[9,11]。但雪貂饲养存在一定难度,其作为 MIA 研究动物尚处于摸索阶段,且动物行为学实验主要参照啮齿动物进行,具有较大的局限性,其检测标准亟待在后续的相关研究中明确。

1.3 猪

猪作为人类最主要的肉类来源之一,有着悠久的驯养历史和成熟的饲养技术,相关研究表明,猪在神经发育、组织解剖和免疫系统功能等方面与人类具有高度相似性,目前猪已成为人类疾病的重要模式动物^[12]。作为 MIA 动物模型,猪有独特的优势,其具有的性成熟早(约 6 个月)、产仔数多(约 12 头)和妊娠期较短(约 114 d)等都为开展 MIA 模型的子代研究提供了便利条件^[6,12]。同时,猪的胎盘和子宫内膜容易分离,这使得胎儿和母体子宫之间的相互作用易被检测和分析,而胎盘是介导子代发育的重要媒介,猪的这一特点有利于探究胎盘在 MIA 子代神经发育障碍中发挥的作用^[12]。猪作为 MIA 动物模型已进行了部分研究,其中主要用到的诱导药物是猪繁殖与呼吸综合征病毒(porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV),然后通过子代的行为变化来评估子代的社交能力和记忆能力。但该类病毒不适用于其他实验动物,且关于猪的 MIA 研究主要聚焦于解决生产难题,对提高猪肉生产具有不可替代的现实意义,但对子代相关精神疾病的研究还需进行进一步探索^[6,13-15]。

1.4 非人灵长类动物(nonhuman primate, NHP)

目前已经在啮齿动物上进行了广泛和深入的 MIA 模型研究,同时近年来雪貂和猪 MIA 模型的建立也极大地丰富了 MIA 研究的物种多样性,不同物种的 MIA 研究奠定了子代神经发育障碍及子代相关精神疾病发生的基础^[3,5-7]。但上述模式动物与人类在生理构成方面存在较大差异,因此与人类有

高度同源性的 NHP 逐渐成为 MIA 的建模动物,这其中研究最多的是恒河猴^[8]。NHP 是最接近人类的动物模型,在妊娠生理、母胎界面、妊娠周期和胎儿大脑发育等方面与人类极度相似,同时 NHP 子代神经解剖学和复杂的行为谱有利于完成从分子机制到行为到产前免疫应激假设的验证,实现与人类流行病学更接近的分析^[16]。但 NHP 作为 MIA 动物模型也存在实验成本高、技术难和周期长等缺点,同时在伦理道德方面也有更高的要求。

2 建模方法

MIA 主要是由细菌或病毒感染引起的,目前用于 MIA 建模较多的药物是 Poly(I:C) 和 LPS,其中 Poly(I:C) 属于 RNA 病毒类似物,在细胞内, Poly(I:C) 激活 TLR3 后启动 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF) 信号通路, TRIF 直接与 TLR3 相互作用,激活肿瘤坏死因子受体相关因子 3 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 3, TRAF3) 和 TRAF6、TRAF3 促进干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 磷酸化,磷酸化的 IRF3 可以诱导 I 型干扰素基因的表达;在另一条通路中, TRAF6 激活转化生长因子 β 激活激酶 1 (transforming growth factor beta-activated kinase 1, TAK1),进而实现核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 复合体和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族成员的活化,进一步促进 NF- κ B 二聚体和激活蛋白 1 (activating protein 1, AP-1) 转录因子复合体的形成, NF- κ B 和 AP-1 转运到细胞核后诱导白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 等促炎症因子的表达^[4-5,17]。而 LPS 则是与内毒素结合蛋白 (lipopolysaccharide binding protein, LBP) 结合后激活 TLR4, TLR4 激活后会启动髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 途径和 TRIF 途径, MyD88 可激活 TRAF6,再经过 Poly(I:C) 类似相关途径实现促炎症因子的释放^[3,17]。除最常用到的 Poly(I:C) 和 LPS 外,还有其他少量药物也被用于 MIA 动物模型研究,如 PRRSV、结核分枝杆菌 (mycobacterium tuberculosis, MTB) 和葡萄球菌肠毒素 A (staphylococcal enterotoxin A, SEA) 等^[6,18-19]。目前 MIA 动物模型被大量研究,但不同

的诱导药物、给药方式、同一药物不同浓度及不同给药时间等都可能造成子代行为和表型的不同,因此对不同方式的造模效果进行综述能为未来的相关研究提供一定启示。

2.1 Poly(I:C)

Shi 等^[20]在 2003 年最早开始 Poly(I:C) 诱导 MIA 的动物模型研究,其在 C57BL/6 小鼠妊娠第 9.5 天向小鼠腹腔注射 0 ~ 20 mg/kg 的 Poly(I:C),待子代长到 6 ~ 8 周龄时进行前脉冲抑制 (prepulse inhibition, PPI) 测试,结果显示 20 mg/kg Poly(I:C) 将导致子代 PPI 缺陷。后 Poly(I:C) 诱导 MIA 动物模型的研究逐渐深入,大量研究参考了 Shi 等^[20]实验方法,但也在 Poly(I:C) 给药时间、剂量、给药途径及实验动物等方面进行了大量探索,本文按照给药方式,将目前 Poly(I:C) 诱导 MIA 动物模型的研究分为腹腔注射和静脉注射两类,并对常用的建模方法进行概述^[3,20]。

小鼠和大鼠是 Poly(I:C) 诱导 MIA 的主要实验对象,在啮齿动物研究中,腹腔注射 Poly(I:C) 浓度一般在 20 ~ 60 mg/kg,静脉注射浓度一般在 1 ~ 10 mg/kg^[17,20]。Amodeo 等^[21]在 C57BL/6J 小鼠妊娠第 12.5 天时腹腔注射 20 mg/kg Poly(I:C),结果发现妊娠期感染 Poly(I:C) 会损害子代的学习能力和社会交互能力,同时发现 MIA 会对子代谷氨酸能神经传递、mTOR 信号通路和钾离子通道活性等产生持续性影响。Kreitz 等^[22]也发现腹腔注射 20 mg/kg 的 Poly(I:C) 会导致 C57BL/6N 小鼠子代行为障碍,与空白对照组相比, MIA 子代大脑体积更小,有效纤维结构更少,有髓神经纤维出现损伤情况。而另一项研究发现,腹腔注射 30 mg/kg 的 Poly(I:C) 也能成功诱导 C57BL/6N 小鼠 MIA 模型^[23]。除了选择妊娠 12.5 d 的小鼠作为 MIA 实验动物外,在小鼠妊娠第 9 天时腹腔注射 20 mg/kg 的 Poly(I:C) 也会导致子代 PPI 缺陷,同时加重子代受到电击时的冻结反应,但小鼠焦虑样行为与空白对照组相比不具有显著性差异,这与 MIA 会加重子代焦虑样行为存在差异^[22,24]。不同的 MIA 造模方式导致的子代小鼠行为存在一定的差异,但大部分研究在 PPI 结果上表现出相似性,说明 PPI 结果在不同 MIA 造模方式中具有保守性^[3,20]。

除小鼠用腹腔注射 Poly(I:C) 诱导 MIA 模型外,在大鼠上也常用腹腔注射进行造模。在 Lewis 大鼠妊娠第 15 天腹腔注射 10 mg/kg Poly(I:C) 会

造成母鼠短暂的体温过低、行为异常和体重减轻等情况, MIA 子代呈现过度活跃的状态, 但学习能力和记忆能力受损, 同时纹状体有关促炎症因子表达水平升高, 前额叶皮质 (prefrontal cortex, PFC) JNK 磷酸化水平增加^[25]。Mundorf 等^[26]在 Sprague-Dawley (SD) 大鼠妊娠第 15 天时腹腔注射 10 mg/kg Poly(I:C), 结果发现子代行为异常, 青年大鼠 PFC 中多巴胺 D2 受体 (dopamine receptor D2, DRD2) 基因表达下调, 说明 MIA 将影响子代多巴胺系统的正常功能。在另一项研究中, SD 大鼠在妊娠第 12.5 天时被腹腔注射 20 mg/kg Poly(I:C), 结果子代焦虑样行为加重、社会交互能力和 PPI 都出现缺陷, 同时海马 (hippocampus, HC) 区 TLR3、TLR4 和 IL-1 β 等蛋白表达上调^[27], 表明 MIA 子代 HC 区出现炎症症状。回顾上述研究不难发现, 腹腔注射 Poly(I:C) 是诱导小鼠和大鼠 MIA 的常用方式之一, 在妊娠各阶段均有应用, 其中使用最多的浓度是 10 mg/kg 和 20 mg/kg。

与腹腔注射相比, 静脉注射具有起效快、药物利用率高等优点, 因此静脉注射 Poly(I:C) 是诱导 MIA 动物模型的又一重要方式。Mueller 等^[28]在 C57BL/6N 小鼠妊娠第 9 天时静脉注射 5 mg/kg Poly(I:C), 结果发现 MIA 成年子代记忆能力和社会交互能力受损, PPI 缺陷。同样, 在 SD 大鼠妊娠第 9 天时静脉注射 10 mg/kg Poly(I:C) 也成功诱导 MIA, 子代出现 PPI 缺陷, PFC 和 HC 区小胶质细胞被激活, PFC 中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎症因子表达水平上调^[29]。在另一项研究中, 用 5 mg/kg Poly(I:C) 处理妊娠第 15 天的 SD 大鼠可导致雌性青春期子代焦虑和抑郁样行为增加, PPI 和社会交互能力都出现缺陷, PFC 和 HC 区域的 IL-1 β 的表达增加, DRD2 基因表达下调, 这与发现的 MIA 导致子代大鼠 PFC 区域 DRD2 基因表达降低相吻合^[26,30]。Gogos 等^[31]则是以妊娠第 15 天的 Long-Evans 母鼠作为研究对象, 静脉注射 4 mg/kg Poly(I:C), 结果发现雌雄子代都出现 PPI 缺陷和运动活跃的状况, 但雄性后代的记忆能力和学习能力比雌性后代更弱, 由此推测 MIA 后代性别的不同可能是导致行为差异的重要原因之一。

在 Poly(I:C) 诱导的大鼠和小鼠 MIA 动物模型研究不断丰富的同时, 与人类具有高度同源性的恒河猴也开始应用于 MIA 研究, 而恒河猴用到的诱导药物多是 Poly(I:C) 的衍生物 Poly-ICLC^[32-34]。

Bauman 等^[32]率先开启了恒河猴 MIA 的相关研究, 在恒河猴妊娠中期时静脉注射 0.25 mg/kg Poly-ICLC, 结果发现 MIA 子代在断奶时抽搐、尾巴弯曲和自我搂抱等异常行为加重, 子代成年后刻板重复行为增多, 社会交互能力降低。在后续研究中还发现 MIA 会增加青春期子代纹状体多巴胺水平, 而多巴胺是 SZ 的标志物, 该结论证实了 MIA 会增加子代患 SZ 的风险^[33]。Machado 等^[34]也用 0.25 mg/kg Poly-ICLC 静脉注射妊娠早期的恒河猴, 结果显示 MIA 会导致子代选择性注意力缺陷, 社会交互能力受损, 作者推测 Poly-ICLC 诱导的 MIA 会增加恒河猴子代患 ASD 和 SZ 的风险。

2.2 LPS

除了 Poly(I:C) 常用于诱导 MIA 外, LPS 也广泛应用于 MIA 建模研究。在小鼠中, O'Loughlin 等^[35]在 C57BL/6J 小鼠妊娠第 12 天时腹腔注射 50 μ g/kg LPS, 结果发现胎鼠大脑杏仁核促炎症因子表达上调, 同时杏仁核区域存在长期的小胶质细胞激活和星形胶质细胞增生。Imai 等^[36]是在 ICR 小鼠妊娠第 17 天时腹腔注射 75 μ g/kg LPS, 结果导致子代 PPI 缺陷, 空间记忆能力和社会交互能力受损, 胎鼠脑部出现氧化损伤, 血液中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎症基因表达上调, 大脑皮层中激活的小胶质细胞数量显著增加, 用分子氢 (H₂) 治疗可以有效改善这些病症。Wu 等^[37]在 C57BL/6 小鼠妊娠第 14.5 天时腹腔注射 75 μ g/kg LPS, 结果发现 LPS 组胚胎数量减少, 胎儿大脑发育异常, 子代社会交互能力减弱, 抑郁样行为增加, 同时新皮质中星形胶质细胞数量减少, 激活的小胶质细胞数量增加, 而在妊娠早期接种流感疫苗可改善上述症状。在另一项研究中, 向妊娠 15 d 的 C57BL/6 小鼠腹腔注射 100 μ g/kg LPS 可导致雄性后代 HC 区趋化因子受体 (CX3CR1) mRNA 的表达减少, 并伴随着齿状回树突棘密度增加和小胶质细胞激活^[38]。Aria 等^[39]则是从野生型小鼠妊娠第 1 天开始每隔 1 d 腹腔注射 0.3 mg/kg LPS, 直到妊娠结束, 结果发现雄性后代小鼠血清中的 IL-1 β 水平显著上升, 同时到大脑皮层胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 阳性细胞数量显著增加, 这说明星形胶质细胞处于激活状态, 但又发现后代的社会交互能力和运动能力并未受 LPS 的影响, 这与 Imai 等^[36]发现的 MIA 导致小鼠子代空间记忆能力和社会交互能力受损存在差异。

在大鼠中, Namvarpour 等^[40]发现在 Wistar 大鼠妊娠第 9.5 天时腹腔注射 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS 将导致子代 PFC 神经细胞总数量显著减少, 有髓神经纤维髓鞘超微结构发生改变, 同时会造成子代神经嵴发育相关基因 Sox10 和 HC 神经元发育相关基因 Wnt 的表达异常, 利用 α -硫辛酸可以显著改善上述症状。在另一项研究中, Fortunato 等^[41]在相同时间用相同剂量 LPS 成功诱导 Wistar 大鼠 MIA, 结果发现子代刻板动作次数明显增加, 社交活动减少, 用 ω -3 多不饱和脂肪酸治疗可逆转子代因患自闭症及其他精神障碍而出现的异常动物行为。Ciećlik 等^[42]也是在 Wistar 大鼠妊娠第 9.5 天腹腔注射 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS 以诱导 MIA, 结果发现子代社会交互能力降低, 同时小胶质细胞激活, 子代血液中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎细胞因子表达增加, 大脑皮层氧化应激增加, 突触超微结构发生病理性改变, 但是焦虑样行为不显著, 这与 Gonzalez-Liencre 等^[24]在小鼠上的发现一致。Simões 等^[43]则是在 Wistar 大鼠妊娠第 15 天腹腔注射 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS, 结果发现胎鼠大脑皮层血脑屏障和胎盘屏障完整性均出现紊乱, 同时子代大脑中 IL-1 β 、IL-2、IL-6 和 TNF- α 等促炎细胞因子表达增加, 行为实验表现为记忆受损和 PPI 缺陷, 这和大部分 MIA 研究结果吻合。

2.3 其他药物

Poly(I:C) 和 LPS 是诱导 MIA 动物模型的最常用试剂, 但也有少量其他药物被用于造模研究, 这其中研究较多的是 PRRSV。Antonson 等^[44]在母猪妊娠第 76 天经鼻接种 PRRSV, 结果发现感染 PRRSV 会导致母猪血浆 IL-6 水平升高, 并出现持续的发热和厌食反应, 与空白对照组相比, PRRSV 组胎儿大脑总重量降低, HC 区 TNF- α 、IL-1 β 和 BMP 等促炎症基因表达上调。后续开展猪 MIA 研究, 在接种 PRRSV 后第 7 天和第 21 天剖腹产获得胎儿, 结果发现第 7 天胎儿杏仁体小胶质细胞密度增加, 同时子宫内膜中的 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 基因表达上调, 第 21 天 PRRSV 组胎儿大脑重量低于对照组, 同时小胶质细胞的吞噬活性有下降趋势^[6]。Southey 等^[45]参照 Antonson 方法^[14]诱导母猪 MIA, 再对子代 HC 区和杏仁体进行转录组测序, 结果发现分别有 29 种转录体参与了 MIA 过程。除了 PRRSV 用于猪 MIA 模型的诱导外, Mtb、SEA 等也被用于 MIA 动物模型的构建。Manjeese 等^[19]用 Mtb 感染妊娠 12.5 d 的 Balb/c 小鼠, 结果发现母鼠

血浆中 IL-6 和 IL-17 含量增加, 而 TNF- α 、干扰素 γ 和 IL-1 β 含量降低, 这与 Poly(I:C) 诱导的 MIA 结果存在一定差异, 但 Mtb 感染也会导致子代社会交互能力缺陷^[29]。Glass 等^[18]在 C57BL/6J 小鼠妊娠第 12.5 天时腹腔注射 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ SEA, 结果发现子代小鼠社会交互能力缺陷, 运动活跃度和焦虑样行为增加。上述所用药物都成功构建了 MIA 动物模型, 这丰富了诱导 MIA 动物模型的药物种类, 为探究不同的诱导药物提供了思路。

3 小结

孕妇属于易感人群, 各种流行疾病的爆发都严重威胁着母体与胎儿的身体健康, 流行病学已经证实母体在受到细菌、病毒和其他不良因素刺激时母体免疫系统会被激活, 而 MIA 会增加子代神经发育障碍的风险, 进而诱导子代罹患 ASD、SZ 和 NTD 等精神疾病。在动物上进行 MIA 研究不仅可以探究相关精神疾病的病理基础和发病机制, 还能在人类防治流行疾病上提供一定思路。目前 MIA 动物模型研究已经被广泛开展, 其中主要用到的药物是 Poly(I:C) 和 LPS, 而主要的实验对象是以大小鼠为代表的啮齿动物, 大量研究提示 MIA 会造成子代 PPI 缺陷, 社会能力和学习能力受损, 这些现象可能与促炎症因子表达的上调、多巴胺系统的紊乱和胶质细胞的激活等有关, 研究者还对子代精神疾病的治疗做了大量探索, 其中 α -硫辛酸、 ω -3 多不饱和脂肪酸和分子氢 (H_2) 等治疗都在一定程度上改善子代的病理状况。本文也对常见造模方式进行了综述, 对实验动物的选择、药物的选择、用药时间的选择、用药剂量的选择、用药方式的选择以及后代表型等都进行了阐述, 相信不断深入的 MIA 动物模型研究能够为人类流行疾病的预防和治疗提供坚实的理论基础和广阔的思路。

参 考 文 献 (References)

- [1] Butler D. First Zika-linked birth defects detected in Colombia [J]. Nature, 2016, 531(7593): 153.
- [2] Baines KJ, Hillier DM, Haddad FL, et al. Maternal immune activation alters fetal brain development and enhances proliferation of neural precursor cells in rats [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1145.
- [3] Haddad FL, Patel SV, Schmid S. Maternal immune activation by Poly I: C as a preclinical model for neurodevelopmental disorders: a focus on autism and schizophrenia [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2020, 113: 546–567.
- [4] Bergdolt L, Dunaevsky A. Brain changes in a maternal immune

- activation model of neurodevelopmental brain disorders [J]. Prog Neurobiol, 2019, 175: 1–19.
- [5] Li Y, Dugyala SR, Ptacek TS, et al. Maternal immune activation alters adult behavior, gut microbiome and juvenile brain oscillations in ferrets [J]. eNeuro, 2018, 5 (5): ENEURO.0313.
- [6] Antonson AM, Lawson MA, Caputo MP, et al. Maternal viral infection causes global alterations in porcine fetal microglia [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(40): 20190–20200.
- [7] Oh-Nishi A, Nagai, Seki C, et al. Imaging extra-striatal dopamine D2 receptors in a maternal immune activation rat model [J]. Brain Behav Immun Health, 2022, 22: 100446.
- [8] Boktor JC, Adame MD, Rose DR, et al. Global metabolic profiles in a non-human primate model of maternal immune activation: implications for neurodevelopmental disorders [J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(12): 4959–4973.
- [9] Gilardi C, Kalebic N. The ferret as a model system for neocortex development and evolution [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 661759.
- [10] Belser JA, Eckert AM, Tumpey TM, et al. Complexities in ferret influenza virus pathogenesis and transmission models [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2016, 80(3): 733–744.
- [11] Peng X, Alföldi J, Gori K, et al. The draft genome sequence of the ferret (*mustela putorius furo*) facilitates study of human respiratory disease [J]. Nat Biotechnol, 2014, 32(12): 1250–1255.
- [12] Mair KH, Sedlak C, Käser T, et al. The porcine innate immune system: an update [J]. Dev Comp Immunol, 2014, 45(2): 321–343.
- [13] Antonson AM, Radlowski EC, Lawson MA, et al. Maternal viral infection during pregnancy elicits anti-social behavior in neonatal piglet offspring independent of postnatal microglial cell activation [J]. Brain Behav Immun, 2017, 59: 300–312.
- [14] Rymut HE, Bolt CR, Caputo MP, et al. Long-lasting impact of maternal immune activation and interaction with a second immune challenge on pig behavior [J]. Front Vet Sci, 2020, 7: 561151.
- [15] Rymut HE, Rund LA, Bolt CR, et al. Biochemistry and immune biomarkers indicate interacting effects of pre-and postnatal stressors in pigs across sexes [J]. Animals (Basel), 2021, 11(4): 987.
- [16] Ryan AM, Bauman MD. Primate models as a translational tool for understanding prenatal origins of neurodevelopmental disorders associated with maternal infection [J]. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2022, 7(5): 510–523.
- [17] Bao M, Hofsink N, Plösch T. LPS versus Poly I: C model: comparison of long-term effects of bacterial and viral maternal immune activation on the offspring [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2022, 322(2): R99–R111.
- [18] Glass R, Norton S, Fox N, et al. Maternal immune activation with staphylococcal enterotoxin A produces unique behavioral changes in C57BL/6 mouse offspring [J]. Brain Behav Immun, 2019, 75: 12–25.
- [19] Manjeese W, Mvubu NE, Steyn AJC, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-induced maternal immune activation promotes autism-like phenotype in infected mice offspring [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(9): 4513.
- [20] Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, et al. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring [J]. J Neurosci, 2003, 23(1): 297–302.
- [21] Amodeo DA, Lai CY, Hassan O, et al. Maternal immune activation impairs cognitive flexibility and alters transcription in frontal cortex [J]. Neurobiol Dis, 2019, 125: 211–218.
- [22] Kreitz S, Zambon A, Ronovsky M, et al. Maternal immune activation during pregnancy impacts on brain structure and function in the adult offspring [J]. Brain Behav Immun, 2020, 83: 56–67.
- [23] Estes ML, Prendergast K, MacMahon JA, et al. Baseline immunoreactivity before pregnancy and Poly (I:C) dose combine to dictate susceptibility and resilience of offspring to maternal immune activation [J]. Brain Behav Immun, 2020, 88: 619–630.
- [24] Gonzalez-Liencre C, Juckel G, Esslinger M, et al. Emotional contagion is not altered in mice prenatally exposed to Poly (I:C) on gestational day 9 [J]. Front Behav Neurosci, 2016, 10: 134.
- [25] Goh JY, O’Sullivan SE, Shortall SE, et al. Gestational Poly (I:C) attenuates, not exacerbates, the behavioral, cytokine and mTOR changes caused by isolation rearing in a rat “dual-hit” model for neurodevelopmental disorders [J]. Brain Behav Immun, 2020, 89: 100–117.
- [26] Mundorf A, Kubitz N, Hüntel K, et al. Maternal immune activation leads to atypical turning asymmetry and reduced DRD2 mRNA expression in a rat model of schizophrenia [J]. Behav Brain Res, 2021, 414: 113504.
- [27] Talukdar PM, Abdul F, Maes M, et al. A proof-of-concept study of maternal immune activation mediated induction of Toll-like receptor (TLR) and inflammasome pathways leading to neuroprogressive changes and schizophrenia-like behaviours in offspring [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2021, 52: 48–61.
- [28] Mueller FS, Polesel M, Richetto J, et al. Mouse models of maternal immune activation: mind your caging system! [J]. Brain Behav Immun, 2018, 73: 643–660.
- [29] Ding S, Hu Y, Luo B, et al. Age-related changes in neuroinflammation and prepulse inhibition in offspring of rats treated with Poly I: C in early gestation [J]. Behav Brain Funct, 2019, 15(1): 3.
- [30] Su Y, Lian J, Hodgson J, et al. Prenatal Poly I: C challenge affects behaviors and neurotransmission via elevated neuroinflammation responses in female juvenile rats [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2022, 25(2): 160–171.
- [31] Gogos A, Shiba A, Witkamp D, et al. Sex differences in the effect of maternal immune activation on cognitive and psychosis-like behaviour in Long Evans rats [J]. Eur J Neurosci, 2020, 52(1): 2614–2626.
- [32] Bauman MD, Iosif AM, Smith SE, et al. Activation of the

- maternal immune system during pregnancy alters behavioral development of rhesus monkey offspring [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(4): 332–341.
- [33] Bauman MD, Lesh TA, Rowland DJ, et al. Preliminary evidence of increased striatal dopamine in a nonhuman primate model of maternal immune activation [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 135.
- [34] Machado CJ, Whitaker AM, Smith SE, et al. Maternal immune activation in nonhuman primates alters social attention in juvenile offspring [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(9): 823–832.
- [35] O’Loughlin E, Pakan JMP, Yilmazer-Hanke D, et al. Acute *in utero* exposure to lipopolysaccharide induces inflammation in the pre-and postnatal brain and alters the glial cytoarchitecture in the developing amygdala [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 212.
- [36] Imai K, Kotani T, Tsuda H, et al. Neuroprotective potential of molecular hydrogen against perinatal brain injury via suppression of activated microglia [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 91: 154–163.
- [37] Wu Y, Qi F, Song D, et al. Prenatal influenza vaccination rescues impairments of social behavior and lamination in a mouse model of autism [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 228.
- [38] Fernández de Cossío L, Lacabanne C, Bordeleau M, et al. Lipopolysaccharide-induced maternal immune activation modulates microglial CX3CR1 protein expression and morphological phenotype in the hippocampus and dentate gyrus, resulting in cognitive inflexibility during late adolescence [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 97: 440–454.
- [39] Aria F, Bonini SA, Cattaneo V, et al. Brain structural and functional alterations in mice prenatally exposed to LPS are only partially rescued by anti-inflammatory treatment [J]. *Brain Sci*, 2020, 10(9): 620.
- [40] Namvarpour Z, Afsordeh K, Amini A, et al. Alpha lipoic acid ameliorates detrimental effects of maternal lipopolysaccharides exposure on prefrontal white matter in adult male offspring rats [J]. *J Chem Neuroanat*, 2021, 118: 102038.
- [41] Fortunato JJ, da Rosa N, Martins Laurentino AO, et al. Effects of ω -3 fatty acids on stereotypical behavior and social interactions in Wistar rats prenatally exposed to lipopolysaccharides [J]. *Nutrition*, 2017, 35: 119–127.
- [42] Ciećlik M, Gaśsowska-Dobrowolska M, Jeśko H, et al. Maternal immune activation induces neuroinflammation and cortical synaptic deficits in the adolescent rat offspring [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4097.
- [43] Simões LR, Sangiogo G, Tashiro MH, et al. Maternal immune activation induced by lipopolysaccharide triggers immune response in pregnant mother and fetus, and induces behavioral impairment in adult rats [J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 100: 71–83.
- [44] Antonson AM, Balakrishnan B, Radlowski EC, et al. Altered hippocampal gene expression and morphology in fetal piglets following maternal respiratory viral infection [J]. *Dev Neurosci*, 2018, 40(2): 104–119.
- [45] Southey BR, Zhang P, Keever MR, et al. Effects of maternal immune activation in porcine transcript isoforms of neuropeptide and receptor genes [J]. *J Integr Neurosci*, 2021, 20(1): 21–31.

[收稿日期] 2022–10–18