

POSTAVA 等^[7]通过检测母体孕期血清中病原体的抗体水平(如 IgG 抗体)来记录感染情况,研究发现,母体的感染情况与子代患 SCZ 密切相关。研究发现,母体在妊娠早期暴露于流感病毒环境下所引起的 MIA 可使子代患 SCZ 的风险增加 7 倍^[4]。此外,一项基于瑞典人的研究表明,妊娠期母体暴露于刚地弓形虫、2 型单纯疱疹病毒等因素可导致子代患 SCZ 的风险提高^[8]。以上研究表明,母体孕期感染引起的 MIA 与 SCZ 的密切关联并不局限于特定的病原体,而是在各种感染环境下所引起的 MIA 均会增加子代患 SCZ 的可能性。然而,在此类研究建立的出生队列中,人种比例的差异、对暴露定义的偏差、随访期间出现的失访偏倚以及各感染因素的联合作用均会导致其调查结果较难复制。因此,需在后续研究中控制混杂因素的影响,从而提高研究结果的可信度,更准确地验证母体孕期感染引起的 MIA 是否是 SCZ 的诱发因素之一。

2 MIA 与子代动物出现 SCZ 样行为和病理表现的关系

有研究发现,妊娠期间免疫激活可影响子代早期的神经发育过程,改变发育轨迹,导致子代出现 SCZ 相关的突触结构与功能障碍、脑结构改变和和行为异常^[9]。

SCZ 的核心症状包括阳性症状(幻觉、妄想)、阴性症状(情感淡漠、社交退缩)和认知障碍(工作记忆差、注意力缺乏)。研究发现,MIA 大鼠子代表现出的主要行为改变有:(1)青春期出现神经兴奋剂(如地佐环平或安非他明)诱导的阳性症状敏感性增加;(2)成年期出现认知功能障碍,表现为潜伏抑制缺陷、空间探索识别功能减退、记忆能力下降和感觉运动门控障碍等。另外,不同的免疫刺激量或不同的孕期时间点刺激均会导致大鼠子代出现不同的表型。妊娠早/中期的免疫刺激主要引起类似 SCZ 的阳性症状,也会使大鼠子代出现感觉运动门控和空间记忆能力受损^[10]。

有研究发现,成年 MIA 啮齿动物和非人灵长类动物子代的脑室扩大和神经元数量减少,老年小鼠出现脑室体积减少^[11]。也有研究发现,MIA 大鼠子代总脑容量未发生变化,但是几个脑区域的相对体积有单侧的增加或减少^[11]。EDIRI ARACHCHI 等^[12]研究表明,SCZ 患者大脑中灰质体积总体减少,包括前额叶、颞叶和岛叶皮层以及杏仁核-海马复合体的灰质体积减少。研究表明,脑容量总体下降的基础是神经元密度的变化^[13]。在猪 MIA 的模式中发现,齿状回和下丘的总神经元密度明显降

低^[13]。在啮齿动物的皮层和海马中,MIA 在影响抑制性神经元数量的同时,还改变了兴奋性神经元的树突结构和突触形成过程:树突的长度和复杂性以年龄特异性的方式减少^[13]。除神经元的变化外,小胶质细胞作为脑内重要的免疫细胞而广受关注,有研究报道了 MIA 模型中的小胶质细胞表型,并将小胶质细胞活性与脑和行为异常联系起来^[14]。大量研究表明,MIA 啮齿动物和非人灵长类动物子代的病理表现与小胶质细胞的功能异常密切相关^[9,13]。

3 MIA 在 SCZ 发生中的作用机制

3.1 MIA 通过小胶质细胞调节突触发育

在稳态条件下,小胶质细胞是中枢神经系统的主要免疫细胞,参与了一系列中枢神经系统过程,如介导炎症、直接对抗感染以及通过调节突触修剪、突触成熟来调控神经元的结构和连接^[15]。研究表明,MIA 不仅可影响出生 2 d 后的子代大鼠不同脑区的小胶质细胞免疫反应性^[16],还可影响小胶质细胞的活性、数目、迁移、成熟以及突触修剪功能。

有研究发现,MIA 大鼠母体感染所产生的炎症因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)- α 等可穿过血胎屏障到达胎脑,促进小胶质细胞的活化^[17];另外,引起产前感染的病原体可通过直接或间接作用,使胎脑内小胶质细胞过度活化,释放神经毒素,引发额外神经元丢失,加剧神经元损伤^[17]。因此,推测小胶质细胞的异常活化可能是引发 SCZ 的重要原因之一^[18]。还有研究发现,SCZ 患者脑组织中小胶质细胞活化或密度增加^[19]。OZAKI 等^[16]研究发现,炎症因子 IL-6 过表达时可引起小胶质细胞增多,表明 MIA 可能通过增加炎症因子的表达诱导小胶质细胞过度活化,从而诱发 SCZ 的发生。

有研究发现,小胶质细胞在突触修剪、神经元连接中发挥关键作用^[20]。在 SCZ 发病过程中,除免疫调节功能异常外,小胶质细胞的吞噬作用及对神经元突触可塑性的调节障碍也至关重要^[21]。在 MIA 大鼠子代发育早期,小胶质细胞出现数量增多^[22]、密度改变^[15]、迁移和成熟延迟等一系列发育异常情况,可能引起吞噬功能增强,从而过度修剪突触,致使成年期子代的突触传递减弱,大脑结构异常,脑功能连接降低,最终导致产生 SCZ 相关的症状^[23]。

3.2 MIA 对神经递质系统的调节作用

MIA 引起的子代中枢神经炎症反应还可导致神经递质系统在分子表达和功能上的异常,使神经系统紊乱,这同样与 SCZ 相关症状的发生密切相关。研究发现,MIA 可改变子代大鼠脑内前额叶皮质、海

马区的酪氨酸羟化酶的数目,也可使多巴胺转运蛋白、多巴胺 D₁、D₂ 受体在不同脑区增多或减少,导致成年期子代中脑-边缘系统的多巴胺增多,中脑-皮质系统的多巴胺减少,使其感觉门控功能发生障碍,引起子代出现认知紊乱、空间学习能力下降和记忆损伤等现象^[24-27]。MIA 产生的炎症因子也会导致子代大鼠脑内谷氨酸或谷氨酸盐酯水平异常,过度激活胎脑内的 N-甲基-D-天冬氨酸,从而导致神经元内 Ca²⁺ 超载,诱导细胞死亡,阻碍子代的神经发育进程^[28-29]。总之,MIA 可能通过影响多巴胺、谷氨酸和 γ -氨基丁酸等神经递质系统影响 SCZ 的发生和发展。

4 早期免疫调节对 SCZ 的治疗意义

通过分析 MIA 导致子代患 SCZ 的发病机制发现,免疫调节对小胶质细胞、神经递质系统有重要作用。因此,早期免疫调节或可成为预防或治疗 SCZ 的新策略。

目前,临床上应用较多的免疫疗法为抗炎药物辅助疗法,例如抗炎药物米诺环素联合抗精神病药物治疗 SCZ,可降低患者的炎症水平。有研究发现,SCZ 患者接受免疫疗法治疗后其认知功能、阳性与阴性症状量表和简明精神病评定量表评分均有所改善^[30-31]。米诺环素可抑制小胶质细胞的激活、增殖以及炎性细胞因子的产生^[32-33]。包括米诺环素在内的四环素类抗炎药物均能在不同程度上改善 SCZ 患者的阴性症状与阳性症状。但以往研究大部分样本量偏小,且部分研究结果不一致;因此,还需更大规模的研究来证实抗炎辅助疗法在治疗 SCZ 中的作用。

此外,肠道微生物群也可作为免疫治疗干预 SCZ 的有效靶点^[34-35]。MgSO₄^[36]、干扰素 γ -1b^[31]、单克隆抗体^[31,37] 等免疫调节剂和免疫生物制剂具有缓解神经炎症的作用,也可作为治疗 SCZ 的方法。

免疫疗法不但能解决靶向神经元治疗中出现的问题,而且能克服单用抗精神病药物治疗的局限性,对首发、急性期的 SCZ 以及体内炎症相关标志物剧增的 SCZ 患者有显著治疗效果^[30,38]。此外,在了解 SCZ 的基本机制及免疫系统在其发病过程中的作用后,免疫疗法或可成为预防该病发生或发展为不良结局的有效方法。

但目前对免疫调节在 SCZ 中的作用机制仍有存疑,也无法准确掌握上述免疫疗法的治疗效果、不良反应以及不同疗法间的相互影响。因此,在未来进一步研究 SCZ 发生机制的同时,也需要进行更高质量的临床研究,不断验证上述免疫疗法的治疗效果,攻克未解决的难题,实现免疫调节在 SCZ 的预

防与治疗中的巨大潜力。

5 结论

本文从临床发现和动物模型研究分别阐述了 MIA 对 SCZ 发生发展的影响和相应的分子机制。目前研究表明,实现早期免疫调节、恢复异常活化的小胶质细胞的稳态、缓解神经系统紊乱等均可能对认知功能障碍有一定的改善效果,是研发 SCZ 治疗药物的潜在方向。总之,揭示免疫调节异常在 SCZ 发生发展中的作用机制,对新型抗 SCZ 药物和治疗方案开发具有重要意义。

参考文献:

- [1] CHOUDHURY Z, LENNOX B. Maternal immune activation and schizophrenia; evidence for an immune priming disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12:585742.
- [2] WINTER C, DJODARI-IRANI A, SOHR R, et al. Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain; implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, 12(4):513-524.
- [3] PATTERSON P H. Immune involvement in schizophrenia and autism; etiology, pathology and animal models[J]. *Behav Brain Res*, 2009, 204(2):313-321.
- [4] BROWN A S, DERKITS E J. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies[J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(3):261-280.
- [5] HALL M B, WILLIS D E, RODRIGUEZ E L, et al. Maternal immune activation as an epidemiological risk factor for neurodevelopmental disorders: considerations of timing, severity, individual differences, and sex in human and rodent studies[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17:1135559.
- [6] ABDALLAH M W, LARSEN N, GROVE J, et al. Amniotic fluid chemokines and autism spectrum disorders: an exploratory study utilizing a Danish Historic Birth Cohort[J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(1):170-176.
- [7] CHESLACK-POSTAVA K, BROWN A S. Prenatal infection and schizophrenia: a decade of further progress[J]. *Schizophr Res*, 2022, 247:7-15.
- [8] AL-HADDAD B J S, JACOBSSON B, CHABRA S, et al. Long-term risk of neuropsychiatric disease after exposure to infection in utero[J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(6):594-602.
- [9] SMOLDERS S, NOTTER T, SMOLDERS S M T, et al. Controversies and prospects about microglia in maternal immune activation models for neurodevelopmental disorders[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73:51-65.
- [10] 王玉聪, 王佳, 李国海, 等. Poly I:C 母鼠免疫刺激及母婴分离对子代精神分裂症样行为的影响[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2017, 27(5):379-384, 390.
WANG Y C, WANG J, LI G H, et al. Effects of poly I:C induced prenatal immune challenge and maternal deprivation on schizophrenia related behavior in adult mice offspring[J]. *J Jiangsu*

- Univ(Med Ed)*, 2017, 27(5):379-384, 390.
- [11] RICETTO J, CHESTERS R, CATTANEO A, et al. Genome-wide transcriptional profiling and structural magnetic resonance imaging in the maternal immune activation model of neurodevelopmental disorders[J]. *Cereb Cortex*, 2016, 27(6):3397-3413.
- [12] EDIRI ARACHCHI W, PENG Y, ZHANG X, et al. A systematic characterization of structural brain changes in schizophrenia[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(10):1107-1122.
- [13] BERGDOLT L, DUNAIEVSKY A. Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders[J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 175:1-19.
- [14] PAOLICELLI R C, FERRETTI M T. Function and dysfunction of microglia during brain development: consequences for synapses and neural circuits[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2017, 9:9.
- [15] PRINZ M, JUNG S, PRILLER J. Microglia biology: one century of evolving concepts[J]. *Cell*, 2019, 179(2):292-311.
- [16] OZAKI K, KATO D, IKEGAMI A, et al. Maternal immune activation induces sustained changes in fetal microglia motility[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):21378.
- [17] POLAZZI E, CONTESTABILE A. Reciprocal interactions between microglia and neurons: from survival to neuropathology[J]. *Rev Neurosci*, 2002, 13(3):221-242.
- [18] BLOCK M L, ZECCA L, HONG J S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(1):57-69.
- [19] BUSSE S, BUSSE M, SCHILTZ K, et al. Different distribution patterns of lymphocytes and microglia in the hippocampus of patients with residual versus paranoid schizophrenia: further evidence for disease course-related immune alterations? [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(8):1273-1279.
- [20] SNIJDERS G, VAN ZUIDEN W, SNEEBOER M A M, et al. A loss of mature microglial markers without immune activation in schizophrenia[J]. *Glia*, 2021, 69(5):1251-1267.
- [21] CALDEIRA C, OLIVEIRA A F, CUNHA C, et al. Microglia change from a reactive to an age-like phenotype with the time in culture[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8:152.
- [22] JUCKEL G, MANITZ M P, BRÜNE M, et al. Microglial activation in a neuroinflammatory animal model of schizophrenia: a pilot study[J]. *Schizophr Res*, 2011, 131(1-3):96-100.
- [23] MARQUES T R, ASHOK A H, PILLINGER T, et al. Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of *in vivo* microglial imaging studies[J]. *Psychol Med*, 2019, 49(13):2186-2196.
- [24] SWERDLOW N R, LIGHT G A, THOMAS M L, et al. Deficient prepulse inhibition in schizophrenia in a multi-site cohort: internal replication and extension[J]. *Schizophr Res*, 2018, 198:6-15.
- [25] DE FELICE M, MELIS M, ARONI S, et al. The PPAR α agonist fenofibrate attenuates disruption of dopamine function in a maternal immune activation rat model of schizophrenia[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(5):549-561.
- [26] VUILLERMOT S, WEBER L, FELDON J, et al. A longitudinal examination of the neurodevelopmental impact of prenatal immune activation in mice reveals primary defects in dopaminergic development relevant to schizophrenia[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(4):1270-1287.
- [27] 罗彬彬. 母体免疫激活子代大鼠不同发育阶段多巴胺受体紊乱和异常行为的研究[D]. 新乡:新乡医学院, 2019.
- LUO B B. Effects of maternal immune activation on the age-related changes of dopamine receptors and behaviors in rat progeny[D]. Xinxiang: Xinxiang Medical University, 2019.
- [28] EGERTON A, GRACE A A, STONE J, et al. Glutamate in schizophrenia: neurodevelopmental perspectives and drug development[J]. *Schizophr Res*, 2020, 223:59-70.
- [29] KEEVER M R, ZHANG P, BOLT C R, et al. Lasting and sex-dependent impact of maternal immune activation on molecular pathways of the amygdala[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:774.
- [30] CHO M, LEE T Y, KWAK Y B, et al. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2019, 53(8):742-759.
- [31] HONG J, BANG M. Anti-inflammatory strategies for schizophrenia: a review of evidence for therapeutic applications and drug repurposing[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2020, 18(1):10-24.
- [32] ROMERO-MIGUEL D, CASQUERO-VEIGA M, MACDOWELL K S, et al. A characterization of the effects of minocycline treatment during adolescence on structural, metabolic, and oxidative stress parameters in a maternal immune stimulation model of neurodevelopmental brain disorders[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24(9):734-748.
- [33] NETTIS M A. Minocycline in major depressive disorder: and overview with considerations on treatment-resistance and comparisons with other psychiatric disorders[J]. *Brain Behav Immun Health*, 2021, 17:100335.
- [34] BIOQUE M, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ A, GARCIA-RIZO C, et al. Targeting the microbiome-gut-brain axis for improving cognition in schizophrenia and major mood disorders: a narrative review[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 105:110130.
- [35] 彭海英, 寇芳芳, 文妹. 肠道菌群与精神分裂症的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(8):990-993.
- PENG H Y, KOU F F, WEN S. Research progress on gut microbiota and schizophrenia[J]. *Chin J Microecol*, 2021, 33(8):990-993.
- [36] DOWLING O, CHATTERJEE P K, GUPTA M, et al. Magnesium sulfate reduces bacterial LPS-induced inflammation at the maternal: fetal interface[J]. *Placenta*, 2012, 33(5):392-398.
- [37] BORGES C C, AUGUSTA V M. Clinical trials with monoclonal antibodies in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2020, 222:511-513.
- [38] E S I, ROOS V W, H B M J, et al. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update[J]. *Schizophr Bull*, 2014, 40(1):181-191.