

母体免疫激活与儿童神经发育障碍

杨逢遇 陶芳标

安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系/出生人口健康教育部重点实验室
人口健康与优生安徽省重点实验室/国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室,合肥 230032

通信作者:陶芳标,Email:fbtao@ahmu.edu.cn

【摘要】 孕期作为一个特殊时期,母体易遭受不良暴露进而影响子代。孕期母亲免疫失衡出现母体免疫激活(MIA),会影响后代神经发育,流行病学研究证据支持 MIA 与后代神经发育障碍(NDDs)之间的关联,多种因素如遗传背景、母体营养状况、母体肠道微生物等可影响两者间的关联强度。研究表明 MIA 会通过多种途径影响后代大脑突触形成和修剪,胎盘也在两者关联间起作用。本文综述了近年来 MIA 与儿童 NDDs 关联的研究现状,为预防 NDDs 发生提供思路 and 方向。

【关键词】 母体免疫激活; 神经发育障碍; 流行病学

基金项目: 国家自然科学基金(U22A20361)

Association between maternal immune activation and neurodevelopmental disorders in children

Yang Fengyu, Tao Fangbiao

Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Anhui Medical University/Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle, Ministry of Education/Anhui Province Key Laboratory of Population Health and Aristogenics/National Health Commission Key Laboratory of Study on Abnormal Gametes and Reproductive Tract, Hefei 230032, China

Corresponding author: Tao Fangbiao, Email: fbtao@ahmu.edu.cn

【Abstract】 During pregnancy, as a special period, mother is vulnerable to adverse exposure, affecting the health of offspring. Maternal immune activation (MIA) due to maternal immune imbalance during pregnancy can affect the neurodevelopment of offspring. Evidence from epidemiological studies and animal studies supports an association between MIA and neurodevelopmental disorders (NDDs) in offspring. A variety of factors, such as genetic background, maternal nutritional status and maternal gut microbes, can influence the strength of the association. Studies have shown that MIA affects synapsis formation and pruning in offspring through a variety of pathways, and the placenta also plays a role in such association. This article summarizes the recent research of the association between MIA and neurodevelopmental disorders in children, and provides suggestion for the prevention of the incidence of NDDs.

【Key words】 Maternal immune activation; Neurodevelopmental disorder; Epidemiology

Fund program: National Natural Science Foundation of China (U22A20361)

妊娠是女性一个特殊的生理过程。该过程中母体的免疫系统状态会发生急剧变化以维持其与胎儿间的免疫平衡,防止排斥反应,并保持天然免疫和适应免疫机制抵抗感

染。孕期面临环境等多方面因素暴露将导致体内炎症因子水平失衡,出现母体免疫激活(MIA)状态。近年来,儿童神经发育障碍(NDDs)患病率不断上升,增加了社会和家庭的

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230222-00095

收稿日期 2023-02-22 本文编辑 万玉立

引用格式:杨逢遇,陶芳标.母体免疫激活与儿童神经发育障碍[J].中华流行病学杂志,2023,44(9):1491-1496. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230222-00095.

Yang FY, Tao FB. Association between maternal immune activation and neurodevelopmental disorders in children[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(9):1491-1496. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230222-00095.



疾病负担。母体孕期感染及炎症状态可能增加 NDDs 已达共识, MIA 与 NDDs 发生的机制研究也在持续推进。本文将主要从 MIA 与 NDDs 流行病学证据和可能机制进行综述, 以为研究者提供新的思路和研究方向。

一、MIA 与 NDDs 概况

妊娠是免疫学上一种独特的状态, 整个孕期中免疫反应都在不断变化, Mor 等^[1]认为胎儿发育过程中至少经历了 3 种不同的免疫状态, 分别是与胚胎植入和胎盘发育相关的促炎阶段、与胎儿生长相关的抗炎阶段、负责分娩发动的第二个促炎阶段; 每个阶段都有独特的炎症特征, 并可能与孕期各阶段相对应, 全时段免疫调节过程复杂, 不同阶段的抗炎、促炎转换也涉及多种微生物及细胞生化因子变化, 正常的免疫环境可以被一些自身生理状态改变或外部刺激所破坏, 母体出现异常的炎症水平变化, 这些变化主要是为了维持对同种半异体胎儿排异反应与保护母亲和后代免受病原体侵害之间的微妙平衡^[2]。在早期有关感染与精神分裂症关联的研究中, MIA 狭义上指在动物模型中使用各种免疫刺激剂引发母体的炎症反应, 随着相关研究的推进, 此类研究不再只局限于感染与精神分裂症, 而是涉及多种原因引起的炎症和不同 NDDs, MIA 也逐渐被延伸用于形容包括但不限于感染引发的炎症水平失衡^[3-4]。目前 MIA 尚缺少一个公认权威的概念与判断标准, 已有研究较多关注感染、炎症表型或状态与 NDDs 发生的关联。近期的一项探索 MIA 与后代神经结局关联的回顾性队列研究中, MIA 被广义上定义为母体感染、自身免疫性疾病、过敏、哮喘、动脉粥样硬化或恶性肿瘤^[5]。

NDDs 主要包括孤独症谱系障碍(ASD)、注意力缺陷/多动障碍(ADHD)、图雷特综合征(TS)等, NDDs 患者常表现出重复的行为模式和社会认知以及感觉运动控制和执行功能的缺陷, 将在整个生命周期中影响患者生活质量, 增加家庭和社会经济负担, 如 ASD, 是致残性较强的发育障碍之一, 也是对社会经济影响较大的人类疾病^[6-7]。有数据统计, 在中国, 1 名 ASD 患儿可能使家庭每年多出 34 206.5 美元的养育成本^[6-8]。近期一项有关 ASD 流行情况的 Meta 分析提示, ASD 在全球范围内患病率约为 1.18%, 且呈持续上升趋势; 中国患病率估计值似乎较低, 仅为 0.41%, 可能是中国广泛使用的筛查工具(症状评估主要靠父母完成)降低了该疾病的报告率; 6~12 岁是 ASD 较高发年龄段, 男孩患此病的风险是女孩的 3~4 倍^[6,9]。ADHD 会增加其他精神疾病、事故、犯罪、社会残疾和成瘾的风险, 广泛影响了全球 5% 的儿童和青少年, 在人群中的男女性患病比为 2.4:1; 国家层面上, 该病最高可造成 1 413.3 亿美元的经济负担^[10-11]。

二、影响 MIA 与子代 NDDs 关联的因素

MIA 被认为是子代各种精神和神经系统疾病的病因学危险因素, 且对后代的影响是异质性的, MIA 背景下子代神经发育受多种因素影响。

1. 遗传因素: 遗传因素可以影响 MIA 与子代 NDDs 之间的关联, 这是毋庸置疑的。有研究表明, MHC 位点和补体

C4 中的基因参与编码在免疫功能和神经发育中发挥重要作用的蛋白质^[12], 单个基因的突变通过与环境暴露的相互作用可使子代更易受 MIA 的危害进而影响神经发育^[13]。此外, 也有其他一些遗传因素充当保护因素。IL-10 启动子的遗传变异可使 IL-10 的表达增加, 而 IL-10 作为具有抗炎特性的多功能细胞因子可能通过促进胎儿脑部炎症消退, 保护子代免受 MIA 神经发育后遗症的影响^[14]。

2. 营养素: 维生素和矿物质对妊娠结果至关重要, 可调节胎儿发育和生长相关的大部分生物和代谢过程。一些微量营养素可以影响 MIA 对子代神经发育作用的强度, 如铁、锌、维生素 D、 ω -3 等, 有助于增加机体对感染的抵抗力和建立最佳的免疫屏障^[15]。低铁血症和 ω -3 缺乏症可加重 MIA 的神经发育后遗症, 相反, 母体铁、锌、维生素 D 含量高会减弱甚至阻止 MIA 对后代大脑发育和功能的负面影响^[16]。

3. 母体肠道微生物组: 近年来肠道微生物组备受关注, 众多的研究提示了其在在大脑发育、行为和精神障碍中的重要性。小鼠模型初步的证据显示母体肠道微生物组可能介导 MIA 对子代大脑发育和功能的某些影响。母体肠道微生物组改变可改变辅助性 T 细胞 17(Th17)活性、进而影响 IL-17A 的产生, 当由微生物群趋向增强母体 Th17 活性、促进 IL-17A 产生时, 后代更容易受到 MIA 的神经发育影响^[17]。此外, 母体肠道微生物群的差异可能是导致 MIA 动物模型变异的因素之一^[16]。

何种强度的 MIA 足以被视为 NDDs 的危险因素目前尚没有确切的人类流行病学证据支持。研究中普遍假设高强度的 MIA 比轻度的 MIA 对后代的身心发育有更为广泛的影响。在对一般人群的研究中, 观察到孕期母亲的炎症程度与子代各种神经解剖学、行为和认知指标的异常呈正相关^[18]。对 MIA 的动物模型研究中也发现了类似的剂量依赖效应^[19]。

三、MIA 与 NDDs 关联的流行病学研究

1. 人群研究: 最早关注到的是感染与 NDDs 的关联, 尤其是传染性感染; 后续研究进一步对多种原因(包括非传染性感染、非感染性刺激)所致 MIA 与 NDDs 的关联进行了探索。

(1) 感染: 母体感染与 NDDs 之间的联系由来已久, 前期的研究主要为生态学研究, 对 1964 年风疹大流行的研究发现, 风疹流行后 ASD 和精神分裂症发病率从自然人群的不到 1% 上升到 13% 和 20%, 随后的研究借助流感、麻疹、腮腺炎、水痘和脊髓灰质炎的季节性暴发和流行情况等临床观察资料进一步绘制了 ASD、精神分裂症的发病及流行曲线, 曲线较一般时期明显增高, 揭示了两者的关联^[20-21]。但并非所有生态学研究数据都支持这些关联, 这可能与人群暴露的估计差异有关^[22]。1988 年, Mednick 等^[23]在出生队列背景下, 将孕期流感病毒感染与精神分裂症发展联系起来, 以后几十年, 许多研究巩固了母体感染与后代 NDDs 风险增加的联系。随着相关研究的推进, 一些基于出生队列

的前瞻性研究中也相继发现细菌、病毒感染,都会增加后代患神经和神经精神疾病的风险。一些病原体如弓形虫病、风疹病毒、巨细胞病毒和单纯疱疹和寨卡病毒可以导致后代 NDDs 发病增加,虽然某些病原体能穿过胎盘屏障感染胎儿,但动物模型已发现神经行为后遗症是由 MIA 引起而非病原体直接入侵引起^[24]。此外,孕期发生的其他非传染性母体感染也已被证明会增加后代 NDDs 的风险。一项纳入了 15 项研究的 Meta 分析发现,孕期常见的母体细菌感染(包括泌尿生殖系统感染和皮肤感染)使后代 ASD 的概率增加了 12%,胃肠道或呼吸道感染与 ASD 发病并没有发现关联^[25]。但另有研究发现,孕期感染呼吸道病毒的母亲使后代患 ADHD 的风险增加了 3 倍,母亲泌尿生殖系统感染使后代 ADHD 的概率增加了 26%~33%^[26-27]。

(2)非感染性刺激:MIA 不仅可由感染性刺激触发,同样能由非感染性刺激触发。一些环境、社会心理和生物学因素可能会阻止急性炎症正常地消退,并促进低度、全身性慢性炎症状态^[28]。越来越多研究证据表明,除感染外,孕期的各种慢性炎症状况是后代 NDDs 的危险因素^[29]。母亲哮喘、肥胖、自身免疫性疾病等,甚至饮食引起的母体炎症状态均被发现与子代 NDDs 相关。Croen 等^[30]针对 2003-2006 年在美国多地出生的儿童进行了一项病例对照研究,研究包括患有 ASD 的儿童(ASD 组)、患一系列其他 NDDs 中任何一种的儿童以及健康儿童,调整协变量后,ASD 组母亲的哮喘患病率明显高于对照组儿童,大多数哮喘母亲在孕期接受了治疗,上述情况依然存在。基于丹麦的一项大型出生队列研究数据显示,儿童 ADHD 与母亲在孕早、中期的哮喘诊断有关,与晚期或分娩后的母亲哮喘诊断无关,当母亲在分娩后出现哮喘加重,其后代中观察到的 ADHD 风险更高,关联不受哮喘恶化及加重的次数和是否服用抗哮喘药物的影响^[31]。母亲肥胖与子代 ASD 和 ADHD 同样相关且存在剂量反应关系。一项同时纳入了队列研究和病例对照研究共涉及超 50 万研究对象的 Meta 分析发现,与正常体重相比,母亲 BMI 每增加 5 kg/m²,子代患 ASD 风险增加 16%,经敏感性分析后该线性剂量反应关系没有实质性变化^[32]。另一项大型 Meta 分析表明母亲肥胖程度越高,其子代 ADHD 风险越高,经协变量调整后,超重和肥胖母亲的 HR 值分别为 1.21 和 1.60; I、II、III 级肥胖母亲的 HR 值分别为 1.53、1.78 和 2.20;更多方法和设计亟待用于探索未测量的有关混杂因素^[33]。值得一提的是,孕期母体自身免疫性疾病是 ASD、ADHD 和 TS 共同的独立危险因素;但母体自身免疫性疾病对后代 TS 发病的影响似乎存在性别差异,男性后代中发病的可能性增加了 29%,在女性后代中未观察到该种趋势^[7,34]。此外, Jones 等^[35]将抽搐/强迫症患儿的母亲(病例组)和健康儿童的母亲(对照组)相比,发现病例组自身免疫性疾病发病率更高。不适当的膳食摄入经肠道微生物组或多方式多途径将引发母体炎症状态,影响子代神经发育;叶酸是一种常用于预防胎儿神经管畸形的营养素,事实上补充叶酸可以影响母体炎症状态,还与儿童患 ASD 的风险

呈负相关^[36-37]。

其他与母体炎症状态相关的妊娠并发症有先兆子痫、抑郁、妊娠糖尿病,暴露于空气污染物也能增加母体炎症状态,与后代 NDDs 的风险增加有关^[29]。各种金属暴露(如砷、镉、锰、铊、钡等)以及环境有机物(如邻苯二甲酸酯、有机磷酸酯等)均被发现与 NDDs 有关,且存在性别差异,但母体炎症在两者间所起的作用及作用程度有待深入研究^[38-42]。

2. 动物研究:尽管上述关联的证据越来越有说服力,但仅依靠人群流行病学无法确定 MIA 与 NDDs 之间的因果关系,遗传、生态和行为上的异质性会影响不同人对该类疾病的易感性,使得研究者们对两者间因果关系的研究和检测变得复杂化;再者,临床研究中,出于伦理道德理念,侵入性实验不能在人体上实施,识别母体感染下游分子途径方面受到限制。面临这些挑战,动物研究在确定因果机制、开发新的诊断工具和治疗方法上至关重要^[21]。在动物研究中, MIA 可由多种药物诱导,但最常用的两种免疫激活剂是 Poly(I:C)和 LPS,模型的大体思路是在实验动物孕期诱导 MIA 发生,量化后代大脑和行为发育的变化^[43]。目前用于研究 MIA 对子代大脑发育的模型中,所使用的物种包含啮齿动物(主要是小鼠和大鼠)和非人类灵长类动物(恒河猴)。

Poly(I:C)或 LPS 注射后的动物后代,常出现行为、大脑结构和功能以及免疫改变,这些变化与人类疾病(包括 ASD 和精神分裂症)相似。行为改变的观测内容主要包括是否存在异常的社交互动、是否存在沟通缺陷和重复行为等,通常借助笼子系统、迷宫测试、脉冲前抑制测试等技术手段和方法检测与衡量;MIA 后代的小鼠和恒河猴与正常同类社交互动时更易出现社交困难情况或异常社交行为^[44]。大脑结构和功能变化方面,在一项基于 Poly(I:C)的非灵长类动物模型所进行的纵向研究中,报告了暴露于 MIA 的恒河猴后代表现出额叶灰质和白质显著减少,认知发育发生微妙变化,进一步支持了产前免疫挑战与后代神经发育改变之间的关联^[45]。至于免疫改变,啮齿动物模型中,通过两种方式诱导 MIA,母体和子代外周血中的 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-17A 表达均有增加;子代脑组织中炎症细胞因子表达略有差异,IL-1 β 、IL-6 分别仅在 LPS、Poly(I:C)刺激的后代中表达增加, TNF- α 则在两种方式诱导的后代中均有表达上调^[46]。

四、可能的生物学机制

1. MIA 模型中的脑变化和表观遗传学:神经发育是一个动态的、交互的过程,该过程反映了遗传、表观遗传和环境因素在塑造大脑结构方面的关键相互作用。神经发育的高度协调过程是从神经胶质细胞和神经元的增值及其迁移开始,随后是程序性细胞死亡、突触形成、髓鞘形成和神经元回路的建立^[47]。在正常神经发育过程中,基因表达受表观遗传变化模式(包括组蛋白修饰、DNA 甲基化和 microRNA 表达)的调节^[48]。相关表观遗传机制同样还参与调节适当的神经元迁移、神经突生长、树突发育和突触的形

成以及功能完善^[49]。MIA 后代中观察到的许多行为变化也离不开表观遗传修饰的介入^[44]。采用表观遗传学研究孕期 MIA 暴露与后代 NDDs 表型变化间的联系,很大程度上解释了两者的潜在关联。

2. 神经免疫系统:近年的一些研究阐述了一个观点,即神经免疫相互作用与神经精神疾病的病因学有关。小胶质细胞是中枢神经系统的常驻免疫细胞,是神经功能的主要免疫介质,在正常的大脑发育和成熟中发挥作用,包括神经回路的细化、发育细胞凋亡的促进和突触修剪^[50]。MIA 诱导小胶质细胞激活被认为是与 MIA 相关的一些持续免疫和神经系统变化的基础^[51]。小胶质细胞激活是指对炎症刺激的反应增强,这种状态与形态的明显变化、细胞表面抗原的上调、细胞因子和其他炎症介质水平升高以及小胶质细胞数量的增加有关^[52]。目前人们认为,仅由 MIA 诱导的小胶质细胞激活通常不足以引起神经发育缺陷、导致精神症状,症状通常需要以遗传易感性或其他环境因素(如压力或污染物)形式进行的“第二次打击”来引发^[50]。MIA 导致后代小胶质细胞的密度或激活状态变化情况仍存在差异,需要更进一步的研究来验证和探明小胶质细胞在 MIA 与神经发育关联中所起的作用。

3. 胎盘在 MIA 中的作用:胎盘是妊娠特有的器官,在 MIA 的背景下充当母亲和胎儿之间的物理和免疫屏障,尤其在维持母胎界面的免疫稳态方面起关键作用^[1]。动物模型研究表明,母体炎症通过胎盘的直接和间接机制转导给胎儿^[53]。免疫信号可以通过母体细胞因子被动转移到胎儿大脑或通过胎盘炎症反应传递,从而触发内源性胎儿细胞因子的产生^[54]。这些细胞因子可能调节神经元上其他类别免疫分子的表达^[21]。此外,母体 MIA 会改变胎盘和胎儿大脑中多种氨基酸转运蛋白的 mRNA 表达,还可引起胎盘亮氨酸转运功能障碍并改变大脑生长^[55-56]。MIA 介导胎盘中氨基酸转运蛋白表达变化的机制尚不明确。胎盘炎症对后代神经发育的直接影响受多种因素影响很难衡量。

MIA 在人类后代 NDDs 发病机制中的作用,许多问题仍未得到解答,但多种实验方法正在提供趋同的证据来支持 MIA 假说。人群相关研究也肯定了动物模型研究的发现,表明母体免疫相关暴露在胎儿大脑和免疫编程中的重要意义,将长期影响后代神经发育。

五、总结与展望

目前国内对 NDDs 流行情况的研究大部分来自于系统评价与 Meta 分析,且样本来源较为零散和局限,中国地域宽广,样本异质性强,对流行情况的估计必然存在较大偏倚。如果能建立类似 ASD 和发育障碍监测网络,对于后期 NDDs 的相关研究必然会有较大助力^[57]。

MIA 没有权威和公认的判断指标,而是约定俗成地代表孕期感染、异常炎症和免疫失衡状态,加之存在环境、遗传等多种混杂,多因素间的协同和相互作用难以精确测量,MIA 与 NDDs 的关系在后续的人群研究中可能会出现分歧和争论,使用人类神经祖细胞模型(如类器官)可能有助于

改善该种现状^[58]。后续的研究可借助多种 MIA 模型,了解疾病演化过程中的多项动态变化并尝试结合特定症状量化这些变化,开发出有助于识别高危人群的新方法,实现 NDDs 的早期预防。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(8):469-482. DOI:10.1038/nri.2017.64.
- [2] Traglia M, Croen LA, Jones KL, et al. Cross-genetic determination of maternal and neonatal immune mediators during pregnancy[J]. *Genome Med*, 2018, 10(1):67. DOI:10.1186/s13073-018-0576-8.
- [3] Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies[J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(3): 261-280. DOI:10.1176/appi.ajp.2009.09030361.
- [4] Han VX, Patel S, Jones HF, et al. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 71. DOI: 10.1038/s41398-021-01198-w.
- [5] Jain S, Baer RJ, McCulloch CE, et al. Association of maternal immune activation during pregnancy and neurologic outcomes in offspring[J]. *J Pediatr*, 2021, 238: 87-93.e3. DOI:10.1016/j.jpeds.2021.04.069.
- [6] Talantseva OI, Romanova RS, Shurdova EM, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a three-level meta-analysis[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1071181. DOI:10.3389/fpsy.2023.1071181.
- [7] Han VX, Patel S, Jones HF, et al. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(9):564-579. DOI:10.1038/s41582-021-00530-8.
- [8] Zhao YN, Luo YN, Zhang R, et al. Direct and indirect costs for families of children with autism spectrum disorder in China[J]. *Autism*, 2023, 7: 13623613231158862. DOI: 10.1177/13623613231158862.
- [9] Wang F, Lu L, Wang SB, et al. The prevalence of autism spectrum disorders in China: a comprehensive meta-analysis[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(7):717-725. DOI: 10.7150/ijbs.24063.
- [10] Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1:15020. DOI:10.1038/nrdp.2015.20.
- [11] Chhibber A, Watanabe AH, Chaisai C, et al. Global economic burden of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review[J]. *Pharmacoeconomics*, 2021, 39(4):399-420. DOI:10.1007/s40273-020-00998-0.
- [12] Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4[J]. *Nature*, 2016, 530(7589): 177-183. DOI: 10.1038/nature16549.
- [13] Ayhan Y, McFarland R, Pletnikov MV. Animal models of gene - environment interaction in schizophrenia: a dimensional perspective[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 136: 1-27. DOI:10.1016/j.pneurobio.2015.10.002.

- [14] Meyer U, Murray PJ, Urwyler A, et al. Adult behavioral and pharmacological dysfunctions following disruption of the fetal brain balance between pro-inflammatory and IL-10-mediated anti-inflammatory signaling[J]. *Mol Psychiatry*, 2008, 13(2): 208-221. DOI: 10.1038/sj.mp.4002042.
- [15] Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune function and micronutrient requirements change over the life course [J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1531. DOI: 10.3390/nu10101531.
- [16] Meyer U. Neurodevelopmental resilience and susceptibility to maternal immune activation[J]. *Trends Neurosci*, 2019, 42(11): 793-806. DOI: 10.1016/j.tins.2019.08.001.
- [17] Lammert CR, Frost EL, Bolte AC, et al. Cutting edge:critical roles for microbiota-mediated regulation of the immune system in a prenatal immune activation model of autism [J]. *J Immunol*, 2018, 201(3): 845-850. DOI: 10.4049/jimmunol.1701755.
- [18] Graham AM, Rasmussen JM, Rudolph MD, et al. Maternal systemic interleukin-6 during pregnancy is associated with newborn amygdala phenotypes and subsequent behavior at 2 years of age[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(2): 109-119. DOI:10.1016/j.biopsych.2017.05.027.
- [19] Mueller FS, Scarborough J, Schalbetter SM, et al. Behavioral, neuroanatomical, and molecular correlates of resilience and susceptibility to maternal immune activation[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(2): 396-410. DOI: 10.1038/s41380-020-00952-8.
- [20] Minakova E, Warner BB. Maternal immune activation, central nervous system development and behavioral phenotypes[J]. *Birth Defects Res*, 2018, 110(20): 1539-1550. DOI:10.1002/bdr2.1416.
- [21] Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders[J]. *Science*, 2016, 353(6301):772-777. DOI:10.1126/science.aag3194.
- [22] Selten JP, Termorshuizen F. The serological evidence for maternal influenza as risk factor for psychosis in offspring is insufficient: critical review and meta-analysis [J]. *Schizophr Res*, 2017, 183:2-9. DOI: 10.1016/j.schres.2016.11.006.
- [23] Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, et al. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, 45(2): 189-192. DOI:10.1001/archpsyc.1988.01800260109013.
- [24] Boulanger-Bertolus J, Pancaro C, Mashour GA. Increasing role of maternal immune activation in neurodevelopmental disorders[J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12:230. DOI:10.3389/fnbeh.2018.00230.
- [25] Jiang HY, Xu LL, Shao L, et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 58: 165-172. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.06.005.
- [26] Bitsko RH, Holbrook JR, O'Masta B, et al. A systematic review and Meta-analysis of prenatal, birth, and postnatal factors associated with attention-deficit/hyperactivity disorder in children[J]. *Prev Sci*, 2022. DOI: 10.1007/s11121-022-01359-3. Online ahead of print.
- [27] Silva D, Colvin L, Hagemann E, et al. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(1): e14-22. DOI:10.1542/peds.2013-1434.
- [28] Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span[J]. *Nat Med*, 2019, 25(12): 1822-1832. DOI: 10.1038/s41591-019-0675-0.
- [29] Kim JY, Son MJ, Son CY, et al. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(7): 590-600. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30181-6.
- [30] Croen LA, Qian YE, Ashwood P, et al. Family history of immune conditions and autism spectrum and developmental disorders: findings from the study to explore early development[J]. *Autism Res*, 2019, 12(1): 123-135. DOI:10.1002/aur.1979.
- [31] Liu XQ, Dalsgaard S, Munk-Olsen T, et al. Parental asthma occurrence, exacerbations and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 82: 302-308. DOI:10.1016/j.bbi.2019.08.198.
- [32] Wang Y, Tang SM, Xu SS, et al. Maternal body mass index and risk of autism spectrum disorders in offspring: a Meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34248. DOI: 10.1038/srep34248.
- [33] Li L, Lagerberg T, Chang Z, et al. Maternal pre-pregnancy overweight/obesity and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a systematic review, meta-analysis and quasi-experimental family-based study [J]. *Int J Epidemiol*, 2020, 49(3): 857-875. DOI: 10.1093/ije/dyaa040.
- [34] Dalsgaard S, Waltoft BL, Leckman JF, et al. Maternal history of autoimmune disease and later development of tourette syndrome in offspring[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2015, 54(6): 495-501, e1. DOI: 10.1016/j.jaac.2015.03.008.
- [35] Jones HF, Han VX, Patel S, et al. Maternal autoimmunity and inflammation are associated with childhood tics and obsessive-compulsive disorder: transcriptomic data show common enriched innate immune pathways[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 94: 308-317. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.12.035.
- [36] Bordeleau M, de Cossío LF, Chakravarty MM, et al. From maternal diet to neurodevelopmental disorders: a story of neuroinflammation[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 14: 612705. DOI:10.3389/fncel.2020.612705.
- [37] Li MY, Francis E, Hinkle SN, et al. Preconception and prenatal nutrition and neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2019, 11(7):1628. DOI:10.3390/nu11071628.
- [38] Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, et al. Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Total Environ*, 2013, 454-455: 562-577. DOI:10.1016/j.scitotenv.2013.03.047.
- [39] Tong J, Liang CM, Huang K, et al. Prenatal serum thallium exposure and 36-month-old children's attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: Ma'anshan birth cohort study[J]. *Chemosphere*, 2020, 244:125499. DOI:10.1016/j.chemosphere.2019.125499.
- [40] Tong J, Liang CM, Tao SM, et al. Association of maternal

- and cord blood barium exposure with preschoolers' intellectual function: evidence from the Ma'an Shan Birth Cohort (MABC) study[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 858 (Pt 2):160029. DOI:10.1016/j.scitotenv.2022.160029.
- [41] Radke EG, Braun JM, Nachman RM, et al. Phthalate exposure and neurodevelopment: a systematic review and meta-analysis of human epidemiological evidence[J]. *Environ Int*, 2020, 137: 105408. DOI: 10.1016/j.envint.2019.105408.
- [42] Choi G, Keil AP, Richardson DB, et al. Pregnancy exposure to organophosphate esters and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder in the Norwegian mother, father and child cohort study[J]. *Environ Int*, 2021, 154:106549. DOI:10.1016/j.envint.2021.106549.
- [43] Bauman MD, van de Water J. Translational opportunities in the prenatal immune environment: promises and limitations of the maternal immune activation model[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 141: 104864. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104864.
- [44] Bergdolt L, Dunaevsky A. Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders[J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 175: 1-19. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.002.
- [45] Vlasova RM, Iosif AM, Ryan AM, et al. Maternal immune activation during pregnancy alters postnatal brain growth and cognitive development in nonhuman primate offspring[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(48): 9971-9987. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0378-21.2021.
- [46] Talukdar PM, Abdul F, Maes M, et al. Maternal immune activation causes schizophrenia-like behaviors in the offspring through activation of immune-inflammatory, oxidative and apoptotic pathways, and lowered antioxidant defenses and neuroprotection[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(10): 4345-4361. DOI: 10.1007/s12035-020-02028-8.
- [47] Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development[J]. *Neuropsychol Rev*, 2010, 20(4): 327-348. DOI: 10.1007/s11065-010-9148-4.
- [48] Kundakovic M, Jaric I. The epigenetic link between prenatal adverse environments and neurodevelopmental disorders[J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8(3):104. DOI:10.3390/genes8030104.
- [49] Sun E, Shi YH. MicroRNAs: small molecules with big roles in neurodevelopment and diseases[J]. *Exp Neurol*, 2015, 268:46-53. DOI:10.1016/j.expneurol.2014.08.005.
- [50] Solek CM, Farooqi N, Verly M, et al. Maternal immune activation in neurodevelopmental disorders[J]. *Dev Dyn*, 2018, 247(4):588-619. DOI:10.1002/dvdy.24612.
- [51] Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, et al. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(11):643-660. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.187.
- [52] Perry VH, Holmes C. Microglial priming in neurodegenerative disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(4):217-224. DOI:10.1038/nrneurol.2014.38.
- [53] Howerton CL, Bale TL. Prenatal programming: at the intersection of maternal stress and immune activation[J]. *Horm Behav*, 2012, 62(3):237-242. DOI:10.1016/j.yhbeh.2012.03.007.
- [54] Hsiao EY, Patterson PH. Placental regulation of maternal-fetal interactions and brain development[J]. *Dev Neurobiol*, 2012, 72(10):1317-1326. DOI: 10.1002/dneu.22045.
- [55] McColl ER, Piquette-Miller M. Poly(I:C) alters placental and fetal brain amino acid transport in a rat model of maternal immune activation[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 81(6):e13115. DOI:10.1111/aji.13115.
- [56] Kowash HM, Potter HG, Woods RM, et al. Maternal immune activation in rats induces dysfunction of placental leucine transport and alters fetal brain growth [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(15): 1117-1137. DOI: 10.1042/CS20220245.
- [57] Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2020, 69(4):1-12. DOI:10.15585/mmwr.ss6904a1.
- [58] Chan WK, Griffiths R, Price DJ, et al. Cerebral organoids as tools to identify the developmental roots of autism[J]. *Mol Autism*, 2020, 11(1): 58. DOI: 10.1186/s13229-020-00360-3.