中国比较医学杂志
*Chinese Journal of Comparative Medicine*
ISSN 1671-7856,CN 11-4822/R

# 《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：　膜片钳技术研究 5xFAD 小鼠突触功能障碍的研究进展
作者：　张敏，孙伟，秦欣瑶，齐冬梅，程肖蕊
收稿日期：　2026-04-11
网络首发日期：　2026-09-04
引用格式：　张敏，孙伟，秦欣瑶，齐冬梅，程肖蕊．膜片钳技术研究 5xFAD 小鼠突触功能障碍的研究进展[J/OL]．中国比较医学杂志．
https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260903.1724.003

**网络首发**：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认**：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

# 膜片钳技术研究 5xFAD 小鼠突触功能障碍的研究进展

张 敏，孙 伟，秦欣瑶，齐冬梅✉，程肖蕊✉

（山东中医药大学中医药创新研究院，济南 250355）

✉通信作者 齐冬梅（1969—），女，博士，教授，主任医师，博士生导师，研究方向：方剂的物质基础与作用机制。E-mail：qidm119@163.com 程肖蕊（1972—），女，博士，教授，博士生导师，研究方向：中药药理学。E-mail：cxr916@163.com *共同通信作者

**摘要** 在阿尔茨海默病（AD）的病理进程中，突触功能障碍是导致患者认知损害的核心病理基础。5xFAD 小鼠因 β-淀粉样蛋白（Aβ）沉积出现较早且病理进展迅速，已成为研究 AD 相关突触病理学机制的常用转基因动物模型。膜片钳技术（patch-clamp technique）可从突触传递、突触可塑性及神经元内在兴奋性等层面评估其电生理表型。现有研究表明，5xFAD 小鼠在不同年龄阶段可出现突触传递、长时程增强及内在兴奋性的改变，其表型具有明显的年龄依赖性、脑区特异性及细胞类型差异。其潜在机制可能涉及 Aβ 沉积诱导的突触前/后功能受损、抑制性中间神经元功能障碍、神经网络兴奋/抑制平衡失调及离子通道调控异常。未来仍需在统一实验条件下系统比较不同月龄、性别 5xFAD 小鼠各脑区的电生理特征，并建立更加规范的表型评价体系，为 5xFAD 小鼠作为 AD 模型的应用及突触功能障碍机制的揭示提供参考。

**关键词** 阿尔茨海默病；5xFAD 小鼠；膜片钳；突触功能障碍

**中图分类号** R749.1⁺6；R338.64；R-332 文献标志码 A

# Progress in patch-clamp studies of synaptic dysfunction in 5xFAD mice

ZHANG Min, SUN Wei, QIN Xinyao, QI Dongmei✉, CHENG Xiaorui✉

(School of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

**Abstract** Synaptic dysfunction represents the core pathological basis of cognitive impairment during the progression of Alzheimer's disease (AD). The five familial AD mutation (5xFAD) mouse is a widely used transgenic model for investigating AD-related synaptic pathology because of its early amyloid-β (Aβ) deposition and rapid pathological progression. Patch-clamp technique enable electrophysiological characterization of this model at multiple levels, including synaptic transmission, synaptic plasticity, and intrinsic neuronal excitability. Current studies have shown that 5xFAD mice exhibit alterations in synaptic transmission, long-term potentiation, and intrinsic excitability at different ages stages, with distinct phenotypes characterized by marked age dependence, brain-region specificity, and cell-type differences. The underlying mechanisms potentially involve Aβ deposition-induced presynaptic and postsynaptic dysfunction, impairment of inhibitory interneurons, disruption of the excitatory/inhibitory balance, and abnormal ion channel regulation. Future studies should systematically compare the electrophysiological features of 5xFAD mice of both sexes across different ages and brain regions under standardized experimental conditions, and establish a standardized system for phenotypic evaluation. Such research will provide a valuable reference for using 5xFAD mice as an AD model and elucidating the mechanisms underlying synaptic dysfunction.

**Key words** Alzheimer’s disease; 5xFAD mice; patch-clamp; synaptic dysfunction

阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）是世界范围内最常见且最具破坏性的神经退行性疾病，以进行性不可逆的认知功能障碍和记忆丧失为主要临床症状[1,2]。目前该病在国内外患病人群基数庞大，随着人口老龄化加剧，其社会经济负担日益加重[3-8]。突触结构与功能的进行性损害作为该疾病早期及持续进展阶段的关键病理环节，是揭示 AD 早期病变机制的重要切入点[9-12]。

收稿日期：2026-04-11
基金项目：国家自然科学基金（82374062，82405521）。
作者简介：张敏（1995—），女，在读硕士研究生，研究方向：方剂的作用机制。E-mail：wjywenwen@126.com
网络首发时间：2026-09-04 07:00:04 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260903.1724.003

为了深入解析 β-淀粉样蛋白（amyloid-β，Aβ）相关的突触病理，携带 5 个家族性 AD 突变的转基因小鼠（transgenic mice carrying five familial Alzheimer's disease mutations，5xFAD）已被广泛应用。该转基因模型携带人淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein，APP）*K*670*N*/*M*671*L*、*I*716*V*、*V*717*I* 和早老素 1（presenilin 1，PS1）*M*146*L*、*L*286*V* 基因的 5 个家族性 AD 突变，能够较早出现 Aβ 斑块沉积、胶质细胞活化、神经元损伤以及学习记忆障碍，是研究 Aβ 相关突触病理和神经网络异常最常用的模型之一[13-15]。与病程进展缓慢的模型相比，5xFAD 小鼠在月龄较早阶段即可表现出明确的区域性病理与神经功能改变，因而成为利用电生理技术探索 AD 相关突触功能异常的理想模型[13,16]。

在技术层面，膜片钳技术（patch-clamp technique）能够在单细胞和局部微环路水平记录微小突触后电流（miniature postsynaptic currents，mPSCs）、自发突触后电流（spontaneous postsynaptic currents，sPSCs）、诱发突触反应（evoked postsynaptic currents，ePSCs）、动作电位（action potential，AP）发放及膜特性变化，是研究突触前释放、突触后受体功能、神经元内在兴奋性和突触可塑性的经典电生理方法[17-18]。近年来，围绕 5xFAD 小鼠海马、前额叶皮质、视觉皮质和体感皮质脑区的膜片钳研究取得了显著进展，并提示该模型在不同年龄、性别、脑区和细胞类型上的电生理表型存在异质性[19-22]。因此，本文将围绕 5xFAD 小鼠自然病程下的膜片钳研究进展，对其突触传递、突触可塑性、内在兴奋性改变及相关机制进行综述，为该模型的电生理表型和后续比较研究提供参考。

## 1 5xFAD 小鼠突触功能障碍的膜片钳研究进展

### 1.1 早期 5xFAD 小鼠突触传递异常

海马区是现有 5xFAD 小鼠膜片钳研究最多的脑区。Neuman 等[23]对海马 CA1 区锥体神经元的研究显示，1 月龄雄性 5xFAD 小鼠自发兴奋性突触后电位（spontaneous excitatory postsynaptic potential，sEPSP）幅度与野生型相比尚未出现显著差异，提示在极早期阶段，海马某些兴奋性输入仍能维持相对稳定状态。而随着月龄增加，5xFAD 小鼠海马区突触传递异常逐渐被检出。Li 等[24]在 2.5 月龄雌性 5xFAD 小鼠海马 CA1 区锥体神经元中观察到微小兴奋性突触后电流（miniature excitatory postsynaptic current，mEPSC）振幅升高，而微小抑制性突触后电流（miniature inhibitory postsynaptic current，mIPSC）振幅和频率下降，并伴有 γ-氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid，GABA）能突触前释放概率相关指标变化，提示该阶段海马抑制性突触传递已经发生异常，同时兴奋性突触后成分也可能出现改变。

在记录包含神经网络活动的突触自发事件时，Chen 等[19]发现 3 月龄雄性 5xFAD 小鼠背侧 CA1 区钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II（$Ca^{2+}$/calmodulin-dependent protein kinase II，CaMKII）阳性神经元自发兴奋性突触后电流（spontaneous excitatory postsynaptic current，sEPSC）频率升高、自发抑制性突触后电流（spontaneous inhibitory postsynaptic current，sIPSC）频率降低，表明在该月龄段，海马局部微环路中的兴奋性与抑制性输入已发生显著失衡。Caccavano 等[25]研究显示，在 3 月龄 5xFAD 小鼠海马 CA1 区，浅层锥体细胞的 sIPSC 频率降低，而深层锥体细胞变化不明显；同时，小清蛋白（parvalbumin，PV）篮状细胞在尖波-涟漪（sharp wave-ripple SWR）事件期间所接受的兴奋性驱动和自身放电活动均下降，提示抑制性中间神经元的功能异常具有亚层和细胞类型特异性特征。这些研究提示，早期 5xFAD 小鼠海马区异常，不仅体现在锥体神经元接收的抑制性输入下降，还可能涉及参与网络节律调控的抑制性中间神经元功能受损。

相较于海马区，皮质区的电生理表型差异可在更早发育阶段出现。Chen 等[20]在前额叶皮质第 5 层锥体神经元中发现，出生后 22~28 d 的 5xFAD 小鼠 mEPSC 振幅和频率均下降，mIPSC 频率亦降低，同时 AP 发放频率减弱，提示在发育早期，前额叶皮质神经元已表现出突触输入和放电能力的双重异常。Chen 等[22]对初级视觉皮质第 5 层锥体神经元的研究显示，出生后 28~32 d 的 5xFAD 小鼠 mEPSC 和 mIPSC 幅度均下降，而频率变化不明显，提示该脑区在病理早期更倾向于表现出突触后水平的功能改变。Buskila 等[21]在 2~3 月龄 5xFAD 小鼠体感皮质第 5 层锥体神经元中观察到 mEPSC 频率和幅度

下降，且 AP 的阈上发放能力减弱，提示皮质第 5 层神经元在病理较早阶段即存在突触和内在兴奋性异常。

上述研究提示，5xFAD 小鼠的早期突触异常可首先在多个皮质脑区检测出，其出现时间可能早于海马区。这一现象与该模型 Aβ 病理随病程进展而迅速加重的总体趋势基本一致[13]（图 1）。但不同研究所得结果并不完全一致，尤其是同一脑区微小突触事件和自发突触事件所反映的变化层级并不相同，提示对 5xFAD 小鼠早期电生理表型的归纳应依据其膜片钳记录范式、脑区和细胞类型分层分析。

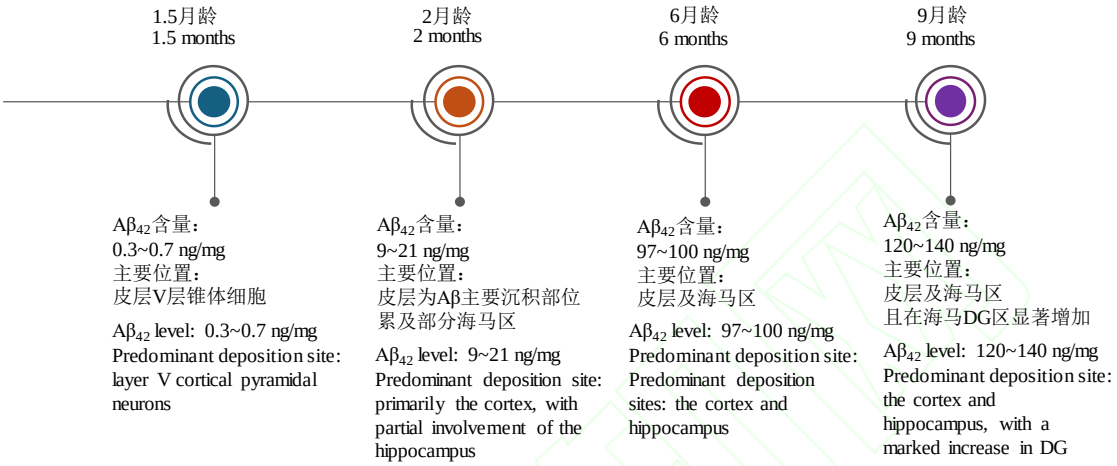


图 1 5xFAD 小鼠脑内 Aβ 沉积
Figure 1 Aβ deposition in the brain of 5xFAD mice

### 1.2　中晚期 5xFAD 小鼠兴奋性和抑制性突触功能失衡

现有针对 4~6 月龄 5xFAD 小鼠的膜片钳研究，主要集中于海马网络活动、突触可塑性及远程投射调节。Sompol 等[26]在 Aβ 负荷增加的 5xFAD 小鼠海马 CA1 区锥体神经元中观察到，6~8 月龄阶段 sEPSC 频率升高而幅度无明显变化，同时群体峰电位（population spike）阈值显著降低，但兴奋性突触后电位斜率（excitatory postsynaptic potential slope，EPSP slope）与纤维波幅（fiber volley amplitude）的比值显著下降约 60%，提示该阶段同时存在神经网络高兴奋性和基础突触传递效率下降。该结果表明，局部神经网络活动的增强并不等同于单突触传递效能的绝对提升，其发生可能与胶质细胞介导的谷氨酸稳态失调、抑制性调控减弱或局部微环路重组密切相关。

长时程增强（long-term potentiation，LTP）是评价中期 5xFAD 小鼠突触功能状态的另一关键电生理指标。Seo 等[27]在 Schaffer 侧枝-CA1 通路中发现，5xFAD 小鼠 3 月龄时 LTP 与野生型相比差异不显著，6 月龄时明显下降，而 11 月龄时两组差异不再显著，说明同一脑区内的突触可塑性并非沿病程单方向线性下降，而是存在年龄依赖性变化。Kimura 等[28]研究中也表明，5xFAD 小鼠 6 月龄时 LTP 显著降低，同时输入-输出（input-output，I/O）曲线斜率下降；且 5xFAD 小鼠在长期记忆障碍出现时，海马突触功能损伤未达到峰值，提示行为学缺陷与海马电生理异常之间在时间上可能并不同步。

从抑制性投射调节的角度来看，Damborsky 等[29]采用光遗传学结合膜片钳方法研究了海马-侧隔核通路（hippocamposeptal pathway，HS）。结果显示，该通路的 γ-氨基丁酸 B 型（gamma-aminobutyric acid type B，$GABA_B$）受体调节具有明显的年龄和性别依赖性。6 月龄雌性 5xFAD 小鼠的抑制性突触后电流（inhibitory postsynaptic currents，IPSCs）显著下降；9 月龄雌性小鼠的 $GABA_B$ 受体调控增强，但 12 月龄出现功能丧失；而雄性小鼠 12 月龄时才出现调控增强，提示中期 5xFAD 小鼠远程抑制性投射的调节机制呈动态变化，同时存在一定的性别差异。

此外，从 AD 模型小鼠整体神经网络的角度来看，抑制性中间神经元功能受损及网络节律异常已成为反复出现的核心病理特征，具体表现为神经网络过度同步化、放电阈值改变以及认知障碍加重[30-

[31]。就 5xFAD 小鼠而言，现有中期阶段的研究进一步印证了上述特征：在 4~6 月龄及之后，海马中可同时观察到网络高兴奋性、抑制性调控缺陷及 LTP 受损[26,27,29]。由于各项电生理指标所处的生理层级存在差异，不能将其简单归纳为单一的“突触功能减退”或“兴奋性增强”，而应将突触的生理功能改变与具体的电生理特征进行多维度客观分析。

### 1.3 5xFAD 小鼠突触可塑性和内在兴奋性改变

除突触传递异常外，5xFAD 小鼠内在兴奋性变化也是研究突触功能的重要指标。Kaczorowski 等[32]在 AD 模型小鼠的相关研究中指出，学习相关和基础内在兴奋性的改变可能是认知功能异常的重要组成部分，并能够随病程推进而发生动态变化。在 5xFAD 小鼠中，Ghoweri 等[33]系统比较了 1.5、4 和 10 月龄雌、雄小鼠背侧 CA1 区锥体神经元的电生理特征，发现中时程后超极化（medium afterhyperpolarization，mAHP）和慢后超极化（slow afterhyperpolarization，sAHP）振幅随年龄呈非线性变化，而 I/O 曲线也存在年龄和性别依赖性差异，提示神经元内在兴奋性并非沿病程持续单向改变，而是呈现动态调整的过程。

Berchulski 等[34]的研究表明，在 14 月龄 5xFAD 雌、雄小鼠中，海马 CA1 区锥体神经元和齿状回（dentate gyrus，DG）颗粒细胞中出现 AP 阈值升高、后超极化增强和输入阻抗下降等低兴奋性相关特征。Russo 等[35]研究发现，在 6 月龄以后的 5xFAD 小鼠中髓鞘结构退变与钠通道异常表达共同导致 AP 传导下降，并与突触可塑性损伤及认知行为缺陷的时间窗口高度吻合，提示神经元内在兴奋性的多层面衰退可能是连接 5xFAD 小鼠 Aβ 病理与神经网络功能障碍的关键中间环节。

皮质神经元的内在兴奋性变化则在更早阶段出现。Chen 等[20]在前额叶皮质第 5 层神经元中发现，出生后 22~28 d 的 5xFAD 小鼠 AP 发放频率下降，而输入阻抗和膜电容等被动膜特性变化并不显著。在初级视觉皮质第 5 层神经元中，5xFAD 小鼠同样表现为 AP 发放能力减弱，但输入阻抗、膜电容及 AP 阈值等基础膜特性和 AP 波形参数并未同步明显改变[22]。Buskila 等[21]在体感皮质第 5 层神经元中观察到静息膜电位轻度超极化、基强度（rheobase）电流升高和 AP 半宽（AP half-width）缩短，提示皮质神经元的内在兴奋性下降可能与离子通道调节改变有关。

总体而言，现有研究提示，5xFAD 小鼠内在兴奋性异常既可表现为海马中晚期较明显的年龄依赖性改变，也可表现为皮质较早阶段的发放能力下降，但在不同脑区、月龄和细胞类型之间的结果并不能简单等同，仍需更多基于统一实验设计的对比研究。

### 1.4 不同脑区和不同月龄 5xFAD 小鼠突触功能变化的特点

如表 1、表 2 所示，5xFAD 小鼠的电生理表型具有明显的时间窗差异。海马 CA1 区在 1 月龄时部分基础兴奋性突触传递指标尚未出现异常，至 2.5~3 月龄，mIPSC、sIPSC 及 PV 篮状细胞相关突触功能已发生一定改变；6 月龄以后，神经网络兴奋性传递、抑制性传递和 LTP 的变化更为突出；10 月龄及以后，可见更明显的内在兴奋性相关异常改变。

不同脑区之间存在明显差异。前额叶皮质、视觉皮质和体感皮质第 5 层锥体神经元可在出生后数周至 2~3 月龄时出现 mEPSC/mIPSC 和 AP 发放异常，而在海马相关研究中，更常见的是抑制性输入下降、SWR 相关抑制网络异常、LTP 下降及晚期内在兴奋性改变。性别因素在部分研究中也较为重要，如 HS 通路的 $GABA_B$ 受体调节和海马内在兴奋性变化同样显示出年龄-性别依赖性，提示不同研究之间的横向比较必须明确小鼠性别和具体记录对象。同时，记录范式不同也是重要原因。mEPSC/mIPSC 主要反映量子释放与突触后受体状态，sEPSC/sIPSC 则叠加了 AP 依赖的网络活动成分，LTP 和 AP 发放对应更高层级的神经元功能，因此不同研究结果必须在明确记录范式的前提下比较。

表1 5xFAD小鼠皮质区不同病理阶段的核心电生理特征变化汇总

Table 1 Summary of core electrophysiological feature changes in cortical regions of 5xFAD mice across different pathological stages

| 脑区<br>Brain region | 月龄/性别<br>Age/sex | 细胞类型或记录通路<br>Cell type or recording pathway | sIPSC | mEPSC | mIPSC | 突触可塑性<br>Synaptic plasticity | 动作电位及内在兴奋性<br>AP and intrinsic excitability |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 前额叶皮质<br>Prefrontal cortex | 出生后 22~28 d[20]<br>Postnatal 22~28 d | 锥体神经元<br>Pyramidal neurons | _ | 幅度 ↓<br>Amplitude ↓<br>频率 ↓<br>Frequency ↓ | 幅度→<br>Amplitude→<br>频率 ↓<br>Frequency ↓ | AMPA/NMDA 比值 ↓<br>AMPA/NMDA ratio ↓ | AP 发放频率 ↓<br>AP frequency ↓<br>AP 半宽→<br>AP half-width → |
| | 4~5 月龄雌雄[36-37]<br>4~5 months male or female | | 幅度 ↓<br>Amplitude ↓<br>频率 →<br>Frequency→ | 幅度 ↓<br>Amplitude ↓<br>频率 ↓<br>Frequency ↓ | 幅度 ↓<br>Amplitude ↓<br>频率 ↓<br>Frequency ↓ | _ | e-AP 发放概率 ↓<br>e-AP firing probability ↓ |
| 初级视觉皮质<br>Primary visual cortex | 出生后 28~32 d[22]<br>Postnatal 28~32 d | 第 5 层锥体神经元<br>Layer 5 pyramidal neurons | _ | 幅度 ↓<br>Amplitude ↓ | 幅度 ↓<br>Amplitude ↓ | _ | AP 发放频率 ↓<br>AP frequency ↓<br>AP 半宽→<br>AP half-width →<br>AP 阈值→<br>AP threshold→ |
| 体感皮质<br>Somatosensory cortex | 2~3 月龄[21]<br>2~3 months | 第 5 层锥体神经元<br>Layer 5 pyramidal neurons | _ | 幅度 ↓<br>Amplitude ↓<br>频率 ↓<br>Frequency ↓ | _ | STDP 诱发 LTD<br>STDP-induced LTD | AP 半宽 ↓<br>AP half-width ↓ |

注：↑表示增加，↓表示减少，→表示无显著变化。

Note. ↑ indicates an increase, ↓ indicates a decrease, → indicates no significant change.

表2 5xFAD小鼠海马区不同病理阶段的核心电生理特征变化汇总

Table 2 Summary of core electrophysiological feature changes in the hippocampus of 5xFAD mice across different pathological stages

| 月龄/性别<br>Age/sex | 细胞类型或记录通路<br>Cell type or recording pathway | sEPSC 及诱发反应<br>sEPSC and evoked responses | sIPSC | mEPSC | mIPSC | 突触可塑性<br>Synaptic plasticity | 动作电位及内在兴奋性<br>AP and intrinsic excitability |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.5 月龄雌性[24]<br>2.5 months female | CA1 区锥体神经元<br>CA1 pyramidal neurons | _ | _ | 幅度 ↑<br>Amplitude ↑<br>频率→<br>Frequency→ | 幅度 ↓<br>Amplitude ↓<br>频率 ↓<br>Frequency ↓ | _ | _ |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 月龄雄性[19]<br>3 months male | dCA1 区 CaMKII 阳性神经元<br>CA1 CaMKII-positive neurons | 幅度 →<br>Amplitude →<br>频率 ↑<br>Frequency ↑ | 幅度 →<br>Amplitude→<br>频率 ↓<br>Frequency ↓ | – | – | – | AP 发放频率 ↓<br>AP frequency ↓<br>AP 阈值↑<br>AP threshold↑ |
| 4~5 月龄雌雄[33,36,38]<br>4~5 months male and female | CA1 区锥体神经元<br>CA1 pyramidal neurons | eEPSP 幅度↓(雌)<br>eEPSP amplitude ↓ (female)<br>eEPSC 幅度↓(雌)<br>eEPSC amplitude ↓ (female) | – | 幅度 ↑(雌雄)<br>Amplitude ↑(male and female)<br>幅度 ↓(雌)<br>Amplitude ↓ (female)<br>频率 ↓<br>Frequency ↓ | 幅度 ↓<br>Amplitude ↓<br>频率 ↓<br>Frequency ↓ | – | 慢 AHP ↓(雌)<br>sAHP amplitude ↓ (female) |
| 6~8 月龄雌雄[26,27,39]<br>6~8 months male and female | CA1 区锥体神经元，海马-侧隔核通路，Schaffer 侧枝-CA1 通路<br>CA1 pyramidal neurons, hippocamposeptal pathway, Schaffer collateral-CA1 pathway | 幅度 →<br>Amplitude →<br>频率 ↑<br>Frequency ↑<br>EPSP 斜率与纤维波幅比值 ↓<br>EPSP slope/fiber volley amplitude ratio ↓<br>fEPSP/FV I/O 曲线斜率 ↓<br>fEPSP slope-fiber volley I/O curve slope ↓ | 频率 ↓<br>Frequency ↓ | – | – | LTP ↓ | 群体峰电位阈值 ↓<br>Population spike threshold ↓ |
| 10~14 月龄雌雄[33-34]<br>10~14 months male and female | CA1 区锥体细胞，DG 区颗粒细胞，Schaffer 侧枝-CA1 通路<br>CA1 pyramidal cells, DG granule cells, Schaffer collateral-CA1 pathway | eEPSP 幅度↓(仅雌)<br>eEPSP amplitude ↓ (female) | – | – | – | LTP ↓ | 慢 AHP ↓(雌)<br>sAHP amplitude ↓ (female)<br>AP 阈值↑<br>AP threshold↑<br>中后 AHP ↑<br>mAHP amplitude ↑<br>Sag 比率 ↑<br>Sag ratio ↑ |

注：↑表示增加，↓表示减少，→表示无显著变化。

Note. ↑ indicates an increase, ↓ indicates a decrease, → indicates no significant change.

## 2　5xFAD 小鼠突触功能障碍的可能机制

### 2.1　Aβ 沉积与突触前后功能受损

5xFAD 小鼠携带多个家族性 AD 致病突变，可较早出现 Aβ 沉积、神经退行性改变和神经元丢失，是研究 Aβ 相关突触损伤的重要模型[13-14]。5xFAD 小鼠在海马和皮质 Aβ 相关病理进展较快，是该模型在相关脑区出现突触传递、突触可塑性及网络活动异常的重要病理基础[16]。

如图 2，在突触前水平，$A\beta_{42}$ 寡聚体可改变囊泡内谷氨酸储存和释放，其作用具有时间依赖性：短时暴露可增加囊泡谷氨酸储量和刺激依赖性释放，较长时间暴露则导致谷氨酸耗竭和释放下降，提示 Aβ 对兴奋性突触传递的影响并非单向变化[40]。在突触后水平，5xFAD 小鼠在早期即表现出谷氨酸受体异常定位及海马突触可塑性受损，表明 Aβ 负荷的增加可直接干扰突触后受体的空间分布及突触传递效能[41]。同时，Aβ 寡聚体可通过多种突触后信号通路影响神经元功能，如 Aβ 寡聚体与突触后细胞朊蛋白 $PrP^C$ 结合后可激活 Fyn 激酶，并诱导 NMDA 受体 NR2B 亚基磷酸化，从而损伤神经元功能[42]。代谢型谷氨酸受体 5（metabotropic glutamate receptor 5，mGluR5）可作为 Aβ 寡聚体-$PrP^C$ 复合物的共受体参与异常突触信号转导，并与 $PrP^C$ 共同参与 Aβ 促进的长时程抑制（long-term depression，LTD）过程[42-44]。

Aβ 寡聚体可直接激活 NMDA 受体、促进树突棘丢失和局部可塑性下降，也为 5xFAD 小鼠兴奋性突触传递异常和 LTP 受损提供了机制层面的解释[45-48]。

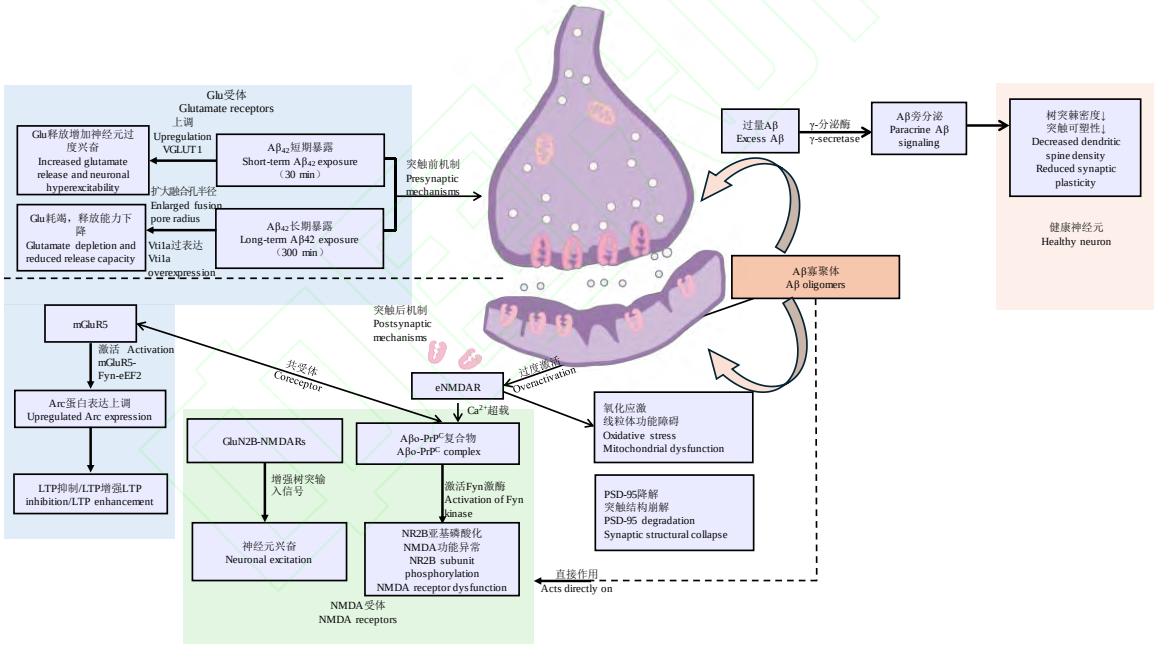


图 2 Aβ 沉积与突触前后功能受损
Figure 2 Aβ deposition and pre- and postsynaptic dysfunction.

### 2.2　抑制性中间神经元损伤与兴奋/抑制平衡失调

在 Aβ 相关突触损伤的基础上，抑制性中间神经元功能异常可能是 5xFAD 小鼠兴奋/抑制平衡失调的重要环节。既往研究发现，抑制性中间神经元缺陷可介导异常网络活动与认知功能障碍的关联，网络异常和中间神经元功能紊乱也是 AD 的重要病理特征[30-31]。在 5xFAD 小鼠中较早出现的 GABA 能突触传递异常佐证了这一观点。研究显示，海马 CA1 区 mIPSC 幅度和频率下降，并伴有 GABA 能突触前释放相关指标改变，提示抑制性突触功能受损可在早期被检出[24]。同时，PV 篮状细胞在 SWR 事件期间兴奋性驱动和自身放电活动下降，这提示参与网络节律调控的抑制性中间神经元同样易受病理损伤的累及[25]。

因此，5xFAD 小鼠早期异常并不只是兴奋性突触功能改变，还包括抑制性输入减弱和中间神经元功能受损。上述改变可能削弱局部回路的抑制控制，使兴奋性输入与抑制性输入之间的平衡发生偏移。并且，抑制性异常在不同海马亚层、细胞类型和记录条件下表现并不完全一致，提示其机制具有细胞类型和脑区特异性[24-25]。

### 2.3 兴奋/抑制失衡、网络高兴奋性与突触可塑性损伤

抑制性控制减弱可进一步推动兴奋/抑制平衡失调和网络高兴奋性。已有研究显示 5xFAD 小鼠在 3 月龄即出现兴奋/抑制失衡[19]。与此同时，网络层面的高兴奋性与单突触的传递效能增强并非同一概念。Sompol 等[26]观察到 5xFAD 小鼠海马 CA1 区在网络兴奋性增强的同时，基础突触传递效率下降，提示网络活动异常与突触传递受损可同时存在。

胶质细胞相关谷氨酸稳态异常可能参与这一过程。CaN/NFAT 信号通路介导的谷氨酸转运功能障碍与网络高兴奋性有关，说明兴奋/抑制平衡破坏并非仅由抑制性神经元损伤导致，谷氨酸稳态失调也可能发挥协同作用[26]。因此，Aβ 相关突触损伤、抑制性输入下降及胶质细胞介导的谷氨酸稳态异常，可能共同促进 5xFAD 小鼠网络高兴奋性的形成。

除局部环路和网络层面的病理演变外，单个神经元内在兴奋性的改变也可能与离子通道调控异常有关。现有研究提示，5xFAD 小鼠海马 CA1 区锥体神经元内在兴奋性相关指标可随月龄和性别发生动态变化，HCN 通道表达和亚细胞分布异常可导致 CA1 锥体神经元亚阈值电压信号衰退，轴突结构异常及 AP 传导失败率升高也可能参与中晚期电生理损害[33,35,49]。在皮质第 5 层锥体神经元较早出现 AP 发放能力下降，而基础膜特性并不总是同步改变，提示其可能与特定离子通道或 AP 形成过程中相关离子通道的调节有关[20-22]。因此，离子通道异常可作为单神经元层面的调节因素，参与影响网络活动状态及突触可塑性维持。

网络高兴奋性可进一步与突触可塑性损伤相联系。LTP 是评价突触可塑性的关键指标，5xFAD 小鼠 LTP 改变具有明显年龄依赖性，并呈“U”形变化趋势[27]，同时，在 6 月龄 LTP 下降最显著时可伴有基础突触传递异常[28]，提示突触可塑性损伤可与突触传递功能改变共同出现。综上所述，5xFAD 小鼠的突触可塑性损伤可能是 Aβ 相关突触毒性、单神经元内在兴奋性异常、兴奋/抑制平衡失调以及病程中其他病理因素共同作用的结果。

## 3 总结与展望

现有研究表明，5xFAD 小鼠在自然病程中可出现多层面的电生理异常，其突触功能障碍具备高度的年龄依赖性、脑区特异性及细胞类型差异。该模型的电生理表型涵盖了从早期的海马与皮质突触传递改变到中期的网络兴奋性异常和突触可塑性损伤，再到随年龄推进逐渐显现的神经元内在兴奋性衰退。不同研究结果之间的差异，既可能与 Aβ 病理进展阶段有关，也与所记录的脑区、细胞类型及膜片钳实验范式密切相关。这提示该模型中的突触病理变异是一个高度复杂的网络演化过程，无法由单一的电生理指标予以全面概括。

然而，纵观现有的电生理研究进展，围绕该模型的膜片钳技术应用在研究视角和方法学整合上仍存在明显的局限。由于各独立实验在选用模型小鼠的月龄、性别、记录脑区及细胞类型上各不相同，且具体记录范式存在技术差异，导致现有的表型数据之间缺乏系统性的纵向与横向可比性。同时，目前的文献报道中多数研究集中于海马 CA1 区，而对于大脑皮质等其他脑区的不同功能区、长程投射通路（如 HS）以及抑制性中间神经元亚群（如 PV 阳性篮状细胞）的电生理特征及微环路机制研究仍相对滞后。此外，现有研究对神经生理层级的分析缺乏系统情境下的有机整合，mPSCs 主要反映的量子释放与受体状态、sPSCs 所叠加的网络活动成分，以及场电位 LTP 和 AP 发放所代表的高层级突触可塑性与输出能力，在不少研究中往往处于彼此割裂的状态，从而限制了对突触功能障碍全貌的系统性揭示。

针对上述局限，后续研究需在方法学层面进行立体化拓展，以建立更加规范和科学的电生理表型评价体系。未来的实验设计应致力于在严格、统一和规范的实验条件下，系统比较不同月龄、性别及

脑区 5xFAD 小鼠的电生理特征，系统地绘制出高可靠性的 5xFAD 小鼠自然病程全景电生理图谱。在此基础上，传统的膜片钳技术应进一步与形态学、高级成像及分子生物学方法进行跨模态的深度交叉整合，通过在单细胞、突触和微环路等多空间尺度上实现电生理数据与微观结构、分子表达特征的精准共定位，深层次阐明突触结构与功能的因果机制。同时，后续研究还应充分利用光遗传学等先进手段结合膜片钳技术，加强对特定抑制性中间神经元网络、特定节律事件（如 SWRs）以及长程投射中特定受体（如 $GABA_B$ 受体）调控机制的靶向记录与精准操纵，以此深刻剖析神经网络过度同步化、放电阈值改变及兴奋/抑制失衡的环路本质，为 5xFAD 小鼠作为 AD 模型的规范应用及突触病理机制的最终阐明提供更为精准的方法学参考。

**参考文献：**


[1] Kim M, Kwon H, Sohn S, et al. Alzheimer's disease diagnosis and treatment: From pathophysiological insights to therapeutic advances in the era of precision neurology (2025 review) [J]. J Alzheimers Dis, 2026, 109(1): 17-33.

[2] Sai Yasasvi K, Goswami A K, Prasad M R, et al. Alzheimer's disease: evolving therapeutics, scientific progress, and key challenges [J]. J Med Chem, 2026, 69(4): 3693-3718.

[3] Alzheimer's disease facts and figures [J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(5): 3708-3821.

[4] Das S. Alzheimer's disease basics: we all should know [J]. Neurol Res, 2026, 48(3): 330-359.

[5] Li F, Qin W, Zhu M, et al. Model-based projection of dementia prevalence in China and worldwide: 2020-2050 [J]. J Alzheimers Dis, 2021, 82(4): 1823-1831.

[6] GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. Lancet Neurol, 2024, 23(4): 344-381.

[7] Ren R, Qi J, Lin S, et al. The China Alzheimer report 2022 [J]. Gen Psychiatry, 2022, 35: e100751.

[8] Baviskar P S, Mahajan H S. Unveiling Alzheimer's disease (1901-2025): Historical insights, global burden, biological mechanisms, diagnostics, and therapeutic strategies [J]. Ageing Res Rev, 2026, 114: 102990.

[9] Abdulkhaliq A A, Kim B, Almoghrabi Y M, et al. Amyloid-β and Tau in Alzheimer's disease: pathogenesis, mechanisms, and interplay [J]. Cell Death Dis, 2026, 17(1): 21.

[10] Lei P, Ayton S, Bush A I. The essential elements of Alzheimer's disease [J]. J Biol Chem, 2021, 296: 100105.

[11] Topalis V, Voros C, Ziaka M. Targeting inflammation in Alzheimer's disease: insights into pathophysiology and therapeutic avenues-a comprehensive review [J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2026, 39(2): 115-144.

[12] Mummery C J, Li-Hsian C C, Lasagna-Reeves C A, et al. Tau in Alzheimer's disease: Shaping the future patient journey [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2026, 13(2): 100447.

[13] Oakley H, Cole S L, Logan S, et al. Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation [J]. J Neurosci, 2006, 26(40): 10129-10140.

[14] Saito T, Matsuba Y, Mihira N, et al. Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease [J]. Nat Neurosci, 2014, 17(5): 661-663.

[15] Jankowsky J L, Fadale D J, Anderson J, et al. Mutant presenilins specifically elevate the levels of the 42 residue beta-amyloid peptide *in vivo*: evidence for augmentation of a 42-specific gamma secretase [J]. Hum Mol Genet, 2004, 13(2): 159-170.

[16] 刘怡端， 刘翼骁， 韩欣园， 等． 5×FAD 转基因小鼠在阿尔茨海默病研究中的应用进展 [J]． 中国实验动物学报， 2024， 32（2）： 260-274．
Liu Y D, Liu Y X, Han X Y, et al. Advances in the application of 5 × FAD transgenic mice in Alzheimer's disease research [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(2): 260-274.

[17] Neher E, Sakmann B. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres [J]. Nature, 1976, 260(5554): 799-802.

[18] Hamill O P, Marty A, Neher E, et al. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches [J]. Pflügers Arch, 1981, 391(2): 85-100.

[19] Chen M, Wang C, Lin Y, et al. Dorsal raphe nucleus-hippocampus serotonergic circuit underlies the depressive and cognitive impairments in 5×FAD male mice [J]. Transl Neurodegener, 2024, 13(1): 34.

[20] Chen C, Wei J, Ma X, et al. Disrupted maturation of prefrontal layer 5 neuronal circuits in an Alzheimer's mouse model of amyloid deposition [J]. Neurosci Bull, 2023, 39(6): 881-892.

[21] Buskila Y, Crowe S E, Ellis-Davies G C. Synaptic deficits in layer 5 neurons precede overt structural decay in 5×FAD mice [J]. Neuroscience, 2013, 254: 152-159.

[22] Chen C, Ma X, Wei J, et al. Early impairment of cortical circuit plasticity and connectivity in the 5XFAD Alzheimer's disease mouse model [J]. Transl Psychiatry, 2022, 12(1): 371.

[23] Neuman K M, Molina-Campos E, Musial T F, et al. Evidence for Alzheimer's disease-linked synapse loss and compensation in mouse and human hippocampal CA1 pyramidal neurons [J]. Brain Struct Funct, 2015, 220(6): 3143-3165.

[24] Li Y, Zhu K, Li N, et al. Reversible GABAergic dysfunction involved in hippocampal hyperactivity predicts early-stage Alzheimer disease in a mouse model [J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13(1): 114.

[25] Caccavano A, Bozzelli P L, Forcelli P A, et al. Inhibitory parvalbumin basket cell activity is selectively reduced during hippocampal sharp wave ripples in a mouse model of familial Alzheimer's disease [J]. J Neurosci, 2020, 40(26): 5116-5136.

[26] Sompol P, Furman J L, Pleiss M M, et al. Calcineurin/NFAT signaling in activated astrocytes drives network hyperexcitability in aβ-bearing mice [J]. J Neurosci, 2017, 37(25): 6132-6148.

[27] Seo H J, Park J E, Choi S M, et al. Inhibitory neural network's impairments at hippocampal CA1 LTP in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 698.

[28] Kimura R, Ohno M. Impairments in remote memory stabilization precede hippocampal synaptic and cognitive failures in 5XFAD Alzheimer mouse model [J]. Neurobiol Dis, 2009, 33(2): 229-235.

[29] Damborsky J C, Yakel J L. Regulation of hippocamposeptal synaptic transmission by $GABA_B$ Rs is altered in 5XFAD mice in a sex- and age-dependent manner [J]. J Mol Neurosci, 2024, 74(3): 82.

[30] Verret L, Mann E O, Hang G B, et al. Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model [J]. Cell, 2012, 149(3): 708-721.
[31] Palop J J, Mucke L. Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease [J]. Nat Rev Neurosci, 2016, 17(12): 777-792.
[32] Kaczorowski C C, Sametsky E, Shah S, et al. Mechanisms underlying basal and learning-related intrinsic excitability in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2011, 32(8): 1452-1465.
[33] Ghoweri A O, Ouillette L, Frazier H N, et al. Electrophysiological and imaging calcium biomarkers of aging in male and female 5×FAD mice [J]. J Alzheimers Dis, 2020, 78(4): 1419-1438.
[34] Berchulski M R, Funke J R, Hadad N, et al. Cell-type specific effects of AD mutations on hippocampal intrinsic firing properties in genetically diverse mice [J]. Alzheimers Dement, 2022, 18(S4): e068784.
[35] Russo M L, Ayala G, Neal D, et al. Alzheimer's-linked axonal changes accompany elevated antidromic action potential failure rate in aged mice [J]. Brain Res, 2024, 1841: 149083.
[36] Miao J, Liu X, Lan J. 40 Hz Electroacupuncture relieves the memory dysfunction of 5xFAD mice by regulating neuronal electrical activity [J]. Brain Res, 2023, 1821: 148576.
[37] Wang J, Zhou C, Huang Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-mediated neuroprotection in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease through GABRG2 and SNAP25 modulation [J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(2): 1971-1997.
[38] Barbour A J, Gourmaud S, Lancaster E, et al. Seizures exacerbate excitatory: inhibitory imbalance in Alzheimer's disease and 5xFAD mice [J]. Brain, 2024, 147(6): 2169-2184.
[39] Li H, Lai L, Li X, et al. Electroacupuncture ameliorates cognitive impairment by regulating γ-amino butyric acidergic interneurons in the hippocampus of 5 familial Alzheimer's disease mice [J]. Neuromodulation Technol Neural Interface, 2024, 27(4): 730-741.
[40] Yang X K, Zhang F L, Jin X K, et al. Nanoelectrochemistry reveals how soluble $A\beta_{42}$ oligomers alter vesicular storage and release of glutamate [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(19): e2219994120.
[41] Li N, Li Y, Li L J, et al. Glutamate receptor delocalization in postsynaptic membrane and reduced hippocampal synaptic plasticity in the early stage of Alzheimer's disease [J]. Neural Regen Res, 2019, 14(6): 1037-1045.
[42] Um J W, Nygaard H B, Heiss J K, et al. Alzheimer amyloid-β oligomer bound to postsynaptic prion protein activates Fyn to impair neurons [J]. Nat Neurosci, 2012, 15(9): 1227-1235.
[43] Hu N W, Nicoll A J, Zhang D, et al. mGlu5 receptors and cellular prion protein mediate amyloid-β-facilitated synaptic long-term depression *in vivo* [J]. Nat Commun, 2014, 5: 3374.
[44] Um J W, Kaufman A C, Kostylev M, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 is a coreceptor for Alzheimer aβ oligomer bound to cellular prion protein [J]. Neuron, 2013, 79(5): 887-902.
[45] Wei W, Nguyen L N, Kessels H W, et al. Amyloid beta from axons and dendrites reduces local spine number and plasticity [J]. Nat Neurosci, 2010, 13(2): 190-196.
[46] Texidó L, Martín-Satué M, Alberdi E, et al. Amyloid β peptide oligomers directly activate NMDA receptors [J]. Cell Calcium, 2011, 49(3): 184-190.
[47] Tu S, Okamoto S, Lipton S A, et al. Oligomeric Aβ-induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease [J]. Mol Neurodegener, 2014, 9: 48.
[48] Bao Y, Yang X, Fu Y, et al. NMDAR-dependent somatic potentiation of synaptic inputs is correlated with β amyloid-mediated neuronal hyperactivity [J]. Transl Neurodegener, 2021, 10(1): 34.
[49] Musial T F, Molina-Campos E, Bean L A, et al. Store depletion-induced h-channel plasticity rescues a channelopathy linked to Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Learn Mem, 2018, 154: 141-157.