

发育中小鼠运动皮层锥体神经元电生理特性的变化*

白天宇¹, 段红梅², 张博雅², 郝鹏², 郝飞¹, 高钰丹², 赵文²,
杨朝阳², 李晓光^{1,2,Δ}

(1. 北京航空航天大学生物与医学工程学院, 北京 100083; 2. 首都医科大学神经生物学系, 北京 100069)

【摘要】 目的: 研究小鼠生后发育过程中运动皮层锥体神经元电生理特性的变化。**方法:** 选取出生后不同发育阶段的小鼠共计 36 只, 随机分为 1、2、3 周龄组(1-, 2-, 3-Week)、1、2、3 月龄组(1-, 2-, 3-Month) ($n=6$)。应用全细胞膜片钳及生物胞素细胞内标记技术区分锥体神经元与中间神经元, 同时记录各组小鼠脑片运动皮层锥体神经元的被动膜特性、动作电位(AP)及兴奋性突触后电流(sEPSCs)。**结果:** 与中间神经元相比, 小鼠运动皮层锥体神经元的 AP 放电特征表现为规则放电(RS), 放电频率较为缓慢。小鼠运动皮层锥体神经元的被动膜特性在出生后发育期间表现为: 与 1 周龄组小鼠相比, 2 周龄组的静息膜电位(RMP)表现为显著超极化($P<0.01$), 2 周后再无明显改变; 1 月龄组的膜输入阻抗(R_{in})呈现显著下降的趋势($P<0.01$), 在 1 月龄后无明显变化; 膜电容(Cm)无明显变化。AP 在发育早期的变化表现为: 与 1 周龄组小鼠相比, 3 周龄组 AP 阈电位绝对值和幅值显著增加($P<0.01$), 2 周龄组 AP 半波宽显著降低($P<0.05$), 在此之后无明显变化。sEPSCs 随发育过程的变化表现为: 1 月龄小鼠 sEPSCs 的频率和幅值相较于 1 周龄组均显著增加($P<0.01$), 在 1 月后趋于稳定, 无显著差异。**结论:** 在小鼠出生后发育过程中, 运动皮层锥体神经元电生理特性的变化存在时间特异性, 电生理特性的成熟程度可以作为检测神经元是否成熟的功能学指标, 同时电生理特性可以作为皮质中间神经元与锥体神经元区分的标志。

【关键词】 小鼠; 运动皮层; 发育; 全细胞膜片钳; 被动膜特性; 动作电位; 兴奋性突触后电流

【中图分类号】 R338

【文献标识码】 A

【文章编号】 1000-6834(2024)01-101-006

【DOI】 10.12047/j.cjap.6304.2022.091

Changes in electrophysiological properties of pyramidal neuron in motor cortex during the postnatal early development of mice

BAI Tian-yu¹, DUAN Hong-mei², ZHANG Bo-ya², HAO Peng², HAO Fei¹, GAO Yu-dan²,
ZHAO Wen², YANG Zhao-yang², LI Xiao-guang^{1,2}

(1. School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083; 2. Department of Neurobiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

【ABSTRACT】 Objective: To investigate the electrophysiological properties of pyramidal neurons in mouse motor cortex during the early postnatal development. **Methods:** Thirty-six mice were randomly divided into postnatal 1-, 2-, 3-Week and 1-, 2-, 3-Month groups ($n=6$). Membrane properties, action potentials (AP) and spontaneous excitatory postsynaptic currents (sEPSCs) of motor cortex pyramidal neurons were recorded to evaluate the changes in the intrinsic electrophysiological characteristics by using whole cell patch clamp. Pyramidal neurons and interneurons were distinguished according to the AP firing patterns. **Results:** Comparing with interneurons, pyramidal neurons exhibited regular spiking (RS) with smaller frequency. During the period of postnatal 1 Week-3 Months, some of the intrinsic membrane properties of motor cortex pyramidal neurons changed. Compared to the 1-Week mice, the resting membrane potential (RMP) of 2-Week decreased significantly ($P<0.01$), and the membrane input resistance (R_{in}) of 1-Month got a hyperpolarization ($P<0.01$), and they showed no significant change in the next period, while the membrane capacitance (Cm) showed no significant changes during the whole postnatal development. The AP dynamic properties changed significantly during this period. Compared to the 1-Week mice, the absolute value of the AP threshold and the AP amplitude of the 3-Week increased significantly ($P<0.01$), while the spike half width of the 2-Week decreased substantially ($P<0.05$), and they showed no significant change in the next period. The sEPSCs frequency and amplitude of 1- Month increased significantly compared to the 1-Week mice ($P<0.01$), while during the period of next 1 Month-3 Months, the amplitude and frequency showed no significant change. **Conclusion:** These results suggest that the motor cortex pyramidal neurons have time-specific electrophysiological properties during the postnatal development. The electrophysiological properties can be used as a functional index to detect the degree of neurons maturity, and as a marker to distinguish the pyramidal neurons and interneurons.

【KEY WORDS】 mice; motor cortex; development; whole cell patch clamp; membrane properties; action potentials; spontaneous excitatory postsynaptic currents

啮齿类动物出生后的第一个月是皮层兴奋性神经元发育的关键期,在这期间神经元的形态结构和功能都发生巨大变化^[1,2]。运动皮层拥有多种类型神经元,与大脑其他脑区形成复杂多样的联系,对运动的发起和进行起到精准调控作用^[3]。运动皮层锥体神经元的发育成熟在小鼠运动功能调控过程中具有重要作用,因此研究出生后早期运动皮层锥体神经元的电生理特性变化对了解其功能特性具有重要意义。以往对于皮层锥体神经元电生理特性变化的研究主要以大鼠为目标动物,并且主要关注点为视皮层或前额叶皮层^[4,5],对于小鼠运动皮层锥体神经元电生理功能发育的研究尚未见报道。

神经元的细胞膜功能及突触形成情况随皮质发育发生改变,具体表现为被动膜特性、主动膜特性以及突触电活动的变化。由于磷脂双分子层结构和离子通道的存在,细胞膜具有电容和电阻特性,电容、电阻及时间常数即为细胞膜的被动膜特性。主动膜特性是指与动作电位相关的特性,如幅值、阈电位、半波宽及发放频率等^[6,7]。突触的形成可以通过统计 sEPSCs 的幅值和频率等相应指标进行分析。近年来很多研究使用全细胞膜片钳技术记录以上指标研究神经元细胞膜特性和突触形成能力。然而,小鼠运动皮层 M1 区锥体神经元的膜特性,及其与周围神经元之间的突触联系在发育过程中的变化情况尚不明确,本研究为了确定运动皮层 M1 区锥体神经元电生理功能的时间特异性变化,使用全细胞膜片钳技术对皮层 M1 区锥体神经元包括被动膜特性、主动膜特性及突触电活动在内的电生理特性进行记录分析,重点阐述小鼠生后发育过程中这一细胞群体的电生理成熟过程。研究表明:小鼠运动皮层 M1 区锥体神经元被动膜特性、动作电位发放及兴奋性突触后电流等电生理特性在出生后随发育进程发生改变,进一步揭示运动皮层锥体神经元在运动功能发育过程中的变化,同时也为后续运动皮层神经环路的形成和运动精细化调控的研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料

主要试剂: NaCl, Glucose, NaHCO₃, KCl, NaH₂PO₄, CaCl₂, MgCl₂, K-gluconate, KCl, HEPES, EGTA, Mg-ATP, Na-GTP 及 Biocytin 均购自 Sigma 公司, GABA 受体阻断剂印防己毒素 Picrotoxin 购自 Tocris 公司, Alexa Fluor 555 链霉亲和素购自 Thermo 公司。

主要仪器和耗材: EPC10 放大器(HEKA, 德国); Patchmaster 数据采集软件(HEKA, 德国); MP-285 电动微操作器(Sutter, 美国); 玻璃微电极(WPI, 美国); sutter-P1000 毛细管微电极拉制仪(Sutter, 美国); MF-900 电极抛光仪(Narishige, 日本)。

1.2 实验动物分组

SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 36 只, 购买自北京维通利华实验动物公司, 小鼠按出生后时间随机分为 6 组($n=6$), 分别为出生后 1、2、3 周龄组和 1、2、3 月龄组^[8]。小鼠饲养环境及使用条件均符合北京航空航天大学实验动物中心和北京实验动物协会的标准。

1.3 小鼠脑片制备

实验动物经异氟烷麻醉后迅速断头取出脑组织, 置于 4℃ 预冷的混合气体(95% O₂+5% CO₂) 饱和的人工脑脊液(artificial cerebrospinal fluid, ACSF) 中冷却。ACSF 配方: NaCl 125 mmol/L, Glucose 10 mmol/L, NaHCO₃ 26 mmol/L, KCl 5 mmol/L, NaH₂PO₄ 1.2 mmol/L, CaCl₂ 2.6 mmol/L, MgCl₂ 1.3 mmol/L, 调节至 pH 7.3, 渗透压 305 mOsm/L。振动切片机切取厚度为 300 μm 的冠状脑片, 用吸管迅速转移至 32℃ 混合气体饱和的 ACSF 中孵育 1 h 备用^[9]。

1.4 全细胞膜片钳记录及细胞内标记

将脑片移至全浸式记录浴槽, 加盖网固定, 经恒流泵持续灌流混合气体饱和的 ACSF, 流速为 2~5 ml/min, 浴槽内溶液温度保持在 22~25℃。拉制玻璃微电极, 尖端阻抗 3~5 MΩ, 内充细胞内液, 主要成分为 K-gluconate 100 mmol/L, KCl 50 mmol/L, HEPES 10 mmol/L, EGTA 0.1 mmol/L, Mg-ATP 4 mmol/L, Na-GTP 0.3 mmol/L, biocytin 0.1%, 调至 pH 7.3, 渗透压 295 mOsm/L。利用红外微分干涉相差显微镜(IR-DIC) 确定运动皮层锥体神经元位置, 通过微操控制电极缓慢移动接触细胞并进行高阻封接(阻值达 1 GΩ 以上), 记录到的电信号经 HEKA

*【基金项目】国家自然科学基金重点项目(31730030); 国家自然科学基金专项项目(81941011); 国家自然科学基金面上项目(31971279, 31771053); 国家自然科学基金青年项目(31900749); 北京市科技计划课题(Z181100001818007)

【收稿日期】2022-03-16 【修回日期】2022-08-22

△【通讯作者】Tel: 13501092601; E-mail: lxxchina@sina.com

放大器放大后,用 Patch Master 软件进行采集记录(采样频率 10 KHz)^[10],实验数据经 Mini analysis 软件转换成 abf 格式后使用 Clamfit 软件进行分析。在电生理记录的同时将 biocytin 泳入细胞内进行标记,记录结束后缓慢移出电极,将脑片置于 4% 多聚甲醛溶液内 4℃ 固定过夜。

1.5 组织学染色

脑片用 PBS 漂洗 3 次,每次 5 min;0.3% Triton-X 溶液穿孔 1 h;2 μg/ml 的 Alexa Fluor 555 孵育 48 h;PBS 漂洗 3 次,每次 5 min;平铺晾干后封片。

1.6 统计学处理

实验数据均以均植±标准误($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)表示,选用 SPSS 和 GraphPad Prism 5.0 软件进行数据分析和呈现,多组数据间比较选用单因素方差分析(Bonferoni 法)。

2 结果

2.1 小鼠运动皮层锥体神经元形态及放电特征

运动皮层锥体神经元(图 1A)胞体主要位于皮质第 III 层和第 V 层,借助脑片膜片钳系统的 IR-DIC 显微镜可观察到锥体神经元的胞体呈圆锥形或三角形,自胞体底角发出短而小的基树突,顶树突则向皮质表面延伸,胞体直径略大于中间神经元(图 1B)^[4, 11]。

为了在放电特征角度进一步区分小鼠脑片运动皮层 M1 区锥体神经元和中间神经元,以 2 月龄小鼠为例,在可视化系统下采用全细胞电流钳模式,记录二者膜电位的变化。在电流刺激下,当膜电位去极化水平达到阈电位时,神经元爆发动作电位,两类神经元动作电位具有不同的放电特征(图 1C, D),与中间神经元相比,锥体神经元在去极化刺激下产生规则化紧张性(tonic)发放,而中间神经元产生时相性(phasic)放电(图 1D)。

2.2 小鼠生后运动皮层锥体神经元被动膜特性变化

为了观察小鼠皮层锥体神经元被动膜特性在生后发育过程中的变化,在全细胞电流钳模式下分别记录运动皮层锥体神经元的静息膜电位(resting membrane potential, RMP),膜输入阻抗(membrane input resistance, R_{in})和膜电容(membrane capacitance, C_m)。结果显示:在 1 周至 1 个月期间,随发育时间延长,运动皮层锥体神经元的 R_{in} 呈现显著下降的趋势($P < 0.01$, 表 1),并在 1~3 个月期间维持稳定; RMP 在 1~2 周期间显著向超极化趋势变

化($P < 0.01$, 表 1),在 2 周后没有明显改变;而 C_m 在整个生后早期发育过程中则无显著性变化(表 1)。

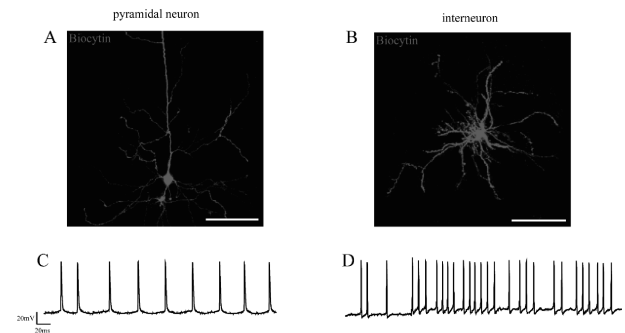


Fig. 1 Morphological and electrophysiological characteristics of pyramidal neurons and interneurons in M1 area of motor cortex (Scale bar = 50 μm)

A: Biocytin staining of pyramidal neuron; B: Biocytin staining of interneuron; C: Representative spike trace of pyramidal neuron; D: Representative spike trace of interneuron

Tab. 1 Membrane properties ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, $n = 6$)

	RMP (mV)	R_{in} (MΩ)	C_m (pF)
1 Week	-60.429 ± 1.645	419.143 ± 13.707	45.213 ± 7.119
2 Weeks	-69.750 ± 1.359 **	296.286 ± 22.392 **	44.843 ± 3.761
3 Weeks	-71.250 ± 1.065 **	203.286 ± 9.655 **	47.471 ± 3.718
1 Month	-71.375 ± 0.981 **	140.857 ± 12.792 **	45.093 ± 2.400
2 Months	-71.500 ± 0.866 **	115.429 ± 7.919 **	47.000 ± 2.554
3 Months	-73.250 ± 1.278 **	108.429 ± 13.517 **	47.571 ± 2.409

RMP: Resting membrane potential; R_{in} : Membrane input resistance; C_m : Membrane capacitance

** $P < 0.01$ vs 1 Week group

2.3 小鼠生后运动皮层锥体神经元动作电位变化

动作电位的成熟度与神经元发育程度密切相关,为了研究小鼠运动皮层锥体神经元在生后发育过程中动作电位特征变化,在全细胞电流钳模式下给予神经元电流刺激,并记录相应刺激下的神经元动作电位发放,统计分析阈电位(threshold potential)、幅值(amplitude)及半波宽(spike halfwidth)。结果显示,1~3 周期间,AP 阈电位绝对值和幅值均随发育过程显著增加,在 3 周后趋于稳定($P < 0.01$);AP 半波宽随发育过程显著降低,且于 1~2 周期间下降速度最快($P < 0.05$, 表 2),可能与神经元钠钾通道逐渐成熟有关,于 2 周后趋于稳定。

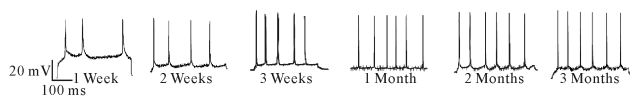


Fig. 2 The representative action potential traces

Tab. 2 Properties of AP ($\bar{x} \pm s_x$, $n=6$)

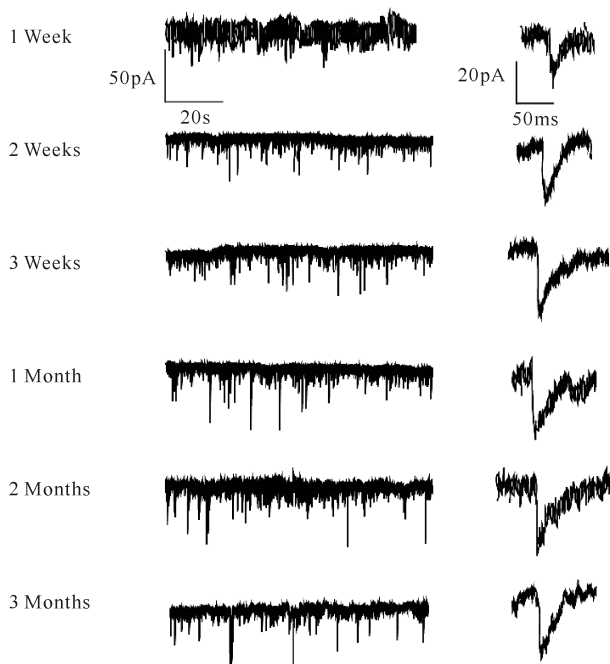
	Threshold(mV)	Amplitude(mV)	Half Width(ms)
1 Week	-28.224±1.188	52.063±1.516	2.055±0.211
2 Weeks	-40.276±1.718 **	67.508±2.363 *	1.322±0.144 *
3 Weeks	-52.400±1.323 **	84.585±2.222 **	1.141±0.123 **
1 Month	-53.057±2.548 **	85.841±4.245 **	1.077±0.110 **
2 Months	-53.257±2.972 **	87.542±3.787 **	1.051±0.111 **
3 Months	-54.477±2.390 **	87.620±2.448 **	1.035±0.140 **

AP: Action potential

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs 1 Week group

2.4 小鼠出生后运动皮层锥体神经元兴奋性突触后电流发育变化

功能成熟的突触联系是否建立标志着神经元的成熟与否,为了观察运动皮层锥体神经元的突触活动在生后发育过程中的变化情况,在全细胞电压钳模式下,在 ACSF 灌流液中 PicROTOXIN (100 $\mu\text{mol/L}$) 阻断 GABA 受体,记录自发性兴奋性突触后电流。结果显示:1 周至 1 个月期间,sEPSCs 频率和幅值显著增加($P<0.01$,表 3),在 1 个月期间达到最大值,在 1 个月以后二者趋于稳定。

**Fig. 3** The representative spontaneous excitatory postsynaptic currents traces (left) and amplification of a unitary waveform (right)**Tab. 3** Frequency and amplitude of sEPSCs ($\bar{x} \pm s_x$, $n=6$)

	Frequency(Hz)	Amplitude(pA)
1 Week	0.621±0.062	17.438±2.850
2 Weeks	1.041±0.097	21.416±1.365
3 Weeks	1.507±0.256 *	29.634±2.096 **
1 Month	2.313±0.218 **	45.115±1.939 **
2 Months	2.378±0.295 **	41.915±2.516 **
3 Months	2.427±0.210 **	42.173±2.304 **

sEPSCs: Spontaneous excitatory postsynaptic currents

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs 1 Week group

3 讨论

啮齿类动物运动皮质的发育自胚胎期开始,在出生后一个月内仍持续发育。在发育过程中,神经元体积逐渐增加且细胞膜上离子通道逐渐成熟,此过程与神经元类型有关。以胚胎期未发育成熟的兴奋性神经元为例,其在出生后一个月内经历了发育的关键期,在此期间,神经元包括形态、结构和功能在内的特性均发生明显改变,一个月后发育逐渐减缓,神经元的特性趋于稳定^[1,2]。啮齿类动物运动皮层内丰富的神经元类型为大脑不同脑区之间的多样性突触联系提供了可能性,从而对运动的发起和维持进行精准调控^[3]。同时,此发育过程也受到神经元所执行任务的影响。有研究指出,相比于其他脑区,运动功能相关脑区发育较晚,在出生后第二至三周,即四足动物开始行走时,啮齿类动物的运动皮层得到充分发育,所以,运动神经元的电生理特性主要与其执行的特定运动任务相关^[12];另一方面,不同年龄段动物的运动进行也在一定程度上改善运动皮层内神经元的突触可塑性^[13],促进脑内不同核团间的神经网络联系^[14]。

以往对于小鼠运动皮层锥体神经元电生理功能发育的研究较少,我们利用膜片钳技术对这一特定区域的细胞群体进行研究,发现小鼠运动皮层锥体神经元被动膜特性、动作电位发放及兴奋性突触后电流等电生理特性随生后发育发生改变,为后续运动皮层神经环路的形成和运动精细化调控的研究奠定基础。

锥体神经元和中间神经元除形态差异外,电生理特性也存在显著差异,根据全细胞膜片钳记录到的动作电位发放时程与放电频率可以进行区分。典型的锥体神经元动作电位放电时程较长(大于 300 μs),放电频率也相对较低(小于 5 Hz);而中间神经元的动作电位发放时程则相对较短(通常小于 200 μs),且放电频率更高(大于 5 Hz,可达到 10 Hz 以上)^[15]。

运动皮层锥体神经元的 RMP 在生后发育早期显著向超极化方向变化,伴随着神经元可兴奋性增强,这可能意味着神经元逐渐成熟的功能状态^[5]。 R_{in} 在生后发育早期呈现持续下降的趋势,这可能是由于随着发育的进行,树突分支复杂度增加了神经元的膜面积,且神经元膜上的电压门控钾通道密度随发育逐渐变大,从而降低了神经元 R_{in} ^[16]。

运动皮层锥体神经元动作电位的幅值在发育早期显著增加,这是由于神经元膜上离子通道逐渐成

熟。动作电位的形成包括钠通道介导的去极化和钾通道介导的复极化,发育过程中钠钾通道的成熟使得神经元动作电位由幼稚到成熟,幅值逐渐趋于成熟状态。另外,研究还发现锥体神经元动作电位的激活阈值随运动皮层的发育逐渐降低,半波宽也在发育过程中显著降低,这一方面是由于膜上离子通道的逐渐成熟^[17],另一方面可能是由于逐渐成熟的神经元具有更为广泛复杂的树突分支,从而影响动作电位的动力学特征,较大的树突表面积增加其阻抗负载,对于轴突始段的动作电位形成的调节作用增强^[18],使得神经元膜电位相对更容易发生去极化,且动作电位时程缩短,可兴奋性增强,对刺激的敏感性提高,更快速精准的响应上游刺激。

sEPSCs是由突触前神经递质释放引起的自发性兴奋性突触后电流,主要由谷氨酸受体介导。其频率大小与突触前递质释放相关,其幅值大小则主要由突触后膜离子型谷氨酸受体的数量及功能决定^[19]。sEPSCs的阶段性变化意味着在生后发育的不同时间内小鼠运动皮层锥体神经元突触功能经历了不同的状态。sEPSCs的频率与幅值在生后1周龄到1个月龄期间均显著增加,提示此时期突触前膜递质释放的概率增加、突触后膜受体数量及成熟度也增强,意味着单位时间内突触反应性增强,突触功能逐渐成熟。在1~3月龄期间,sEPSCs的频率和幅值保持稳定,不存在显著差异。在这期间锥体神经元的突触功能发育不表现为频率和幅值的变化,可能与树突分支数量及突触可塑性有关。成熟的锥体神经元具有更加广泛的树突分支,神经环路内的单突触联系逐渐转变为多突触联系^[20]。另外,中枢神经系统的发育可以分为两个阶段,一是神经元自身生理特性的强化,逐渐具有形成神经网络的功能基础;二是活动依赖性的突触可塑性变化。本研究结果显示:在小鼠运动皮层生后发育过程中M1区锥体神经元的sEPSCs频率和幅值呈现出时间特异性变化,提示在生后发育的早期阶段,运动皮层M1区锥体神经元突触功能逐渐成熟,在1月龄后,突触功能的改变可能更多表现为与活动相关的可塑性变化,与之相关的突触前及突触后机制还需要更深入的研究。

本研究详细阐述小鼠运动皮层锥体神经元出生后早期发育过程中被动膜特性和主动膜特性的变化。作为运动皮层内的主要功能性神经元,锥体神经元的电生理特性变化对于运动皮层的成熟及功能调控有重要作用。本课题组前期利用膜片钳技术也研究了海马锥体神经元在生后发育过程中的电生理

特性变化^[9],与之相比运动皮层锥体神经元的电生理变化特性存在明显差异,被动膜特性、动作电位及突触电流等指标均表现出时间特异性。运动皮层锥体神经元的动作电位阈值和幅值自出生后第3周开始趋于稳定,而前额叶皮层动作电位阈值和幅值则自出生后第2周起趋于稳定^[8]。运动皮层动作电位的延迟发育也许与运动功能调控能力的发展有关。在接下来的研究中我们将在膜片钳记录的同时利用其它技术手段,如 biocytin 胞内注射、免疫染色和电镜观察等,从神经元形态、突触前膜递质释放和突触后膜受体亚型的表达以及突触可塑性变化等角度,进一步明确在小鼠运动皮层生后发育过程中锥体神经元的变化及其参与调控运动功能的机制。

【参考文献】

- [1] Feldmeyer DR, Radnikow G. Developmental alterations in the functional properties of excitatory neocortical synapses[J]. *J Physiol*, 2009, 587(9): 1889-1896.
- [2] Lohmann C, Kessels HW. The developmental stages of synaptic plasticity[J]. *J Physiol*, 2014, 592(1): 13-31.
- [3] Arlotta P, Molyneaux BJ, Chen J, et al. Neuronal subtype-specific genes that control corticospinal motor neuron development *in vivo*[J]. *Neuron*, 2005, 45(2): 207-221.
- [4] Elston GN, Fujita I. Pyramidal cell development: postnatal spinogenesis, dendritic growth, axon growth, and electrophysiology[J]. *Front Neuroanat*, 2014, 8: 78-98.
- [5] Valiullina F, Akhmetshina D, Nasretdinov A, et al. Developmental changes in electrophysiological properties and a transition from electrical to chemical coupling between excitatory layer 4 neurons in the rat barrel cortex[J]. *Front Neural Circuits*, 2016, 10: 1-16.
- [6] Ammer JJ, Grothe B, Felmy F. Late postnatal development of intrinsic and synaptic properties promotes fast and precise signaling in the dorsal nucleus of the lateral lemniscus[J]. *J Neurophysiol*, 2012, 107(4): 1172-1185.
- [7] Etherington SJ, Williams SR. Postnatal development of intrinsic and synaptic properties transforms signaling in the layer 5 excitatory neural network of the visual cortex[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(26): 9526-9537.
- [8] Kroon T, Van Hugte E, Van Linge L, et al. Early postnatal development of pyramidal neurons across layers of the mouse medial prefrontal cortex[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1-16.
- [9] Chen XY, Zhang AF, Zhao W, et al. Electrophysiological characteristics of hippocampal postnatal early develop-

- ment mediated by AMPA receptors in rats. [J]. *Acta Physiol Sin*, 2018, 70(2): 106-114.
- [10] Huggenberger S, Vater M, Deisz RA. Interlaminar differences of intrinsic properties of pyramidal neurons in the auditory cortex of mice[J]. *Cereb Cortex*, 2009, 19(5): 1008-1018.
- [11] Boldog E, Bakken TE, Hodge RD, et al. Transcriptomic and morphophysiological evidence for a specialized human cortical GABAergic cell type [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(9): 1185-1195.
- [12] Patricia PG, Ricardo PD, Noelia GD, et al. Refinement of active and passive membrane properties of layer V pyramidal neurons in rat primary motor cortex during postnatal development [J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 1-14.
- [13] 刘文峰, 刘少鹏, 傅 让, 等. 耐力运动对增龄大鼠脑皮层突触可塑性的影响及相关调控机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2019, 35(4): 339-345.
- [14] 胡琰茹, 刘晓莉, 乔德才. 一次性力竭运动过程中大鼠“黑质—丘脑—皮层”通路神经元相干性及递质动态变化[J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33(3): 204-211.
- [15] Kaneko K, Koyanagi Y, Oi Y, et al. Propofol-induced spike firing suppression is more pronounced in pyramidal neurons than in fast-spiking neurons in the rat insular cortex[J]. *Neuroscience*, 2016, 339: 548-560.
- [16] Aller MI, Wisden W. Changes in expression of some two-pore domain potassium channel genes (KCNK) in selected brain regions of developing mice [J]. *Neuroscience*, 2008, 151(4): 1154-1172.
- [17] Moody WJ, Bosma MM. Ion channel development, spontaneous activity, and activity-dependent development in nerve and muscle cells[J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(3): 883-941.
- [18] Eyal G, Mansvelder HD, De Kock CP, et al. Dendrites impact the encoding capabilities of the axon[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(24): 8063-8071.
- [19] Jin Z, Choi MJ, Park CS, et al. Propofol facilitated excitatory postsynaptic currents frequency on nucleus tractus solitarius (NTS) neurons [J]. *Brain Res*, 2012, 1432: 1-6.
- [20] Spigelman I, Zhang L, Carlen PL. Patch-clamp study of postnatal development of CA1 neurons in rat hippocampal slices: membrane excitability and K⁺ currents [J]. *J Neurophysiol*, 1992, 68(1): 55-69.

(上接第 90 页)

- [9] Greenstein A, Munster PN, Sachdev JC, et al. Impact of relacorilant, a selective glucocorticoid receptor antagonist, on the immunosuppressive effects of endogenous cortisol [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15): 3091-3091.
- [10] 王吉静, 徐金义, 姬艳芳, 等. 糖皮质激素受体激活对心肌细胞损伤后影响的实验研究[J]. *中国心血管杂志*, 2020, 25(3): 258-262.
- [11] 屈一鸣, 邵高海, 张铭华, 等. 自体富血小板血浆对骨关节炎模型兔软骨细胞凋亡及 NLRP3/IL-1 β 通路的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(6): 133-139.
- [12] 李苑荟, 邢孔才, 王怡婷, 等. 木犀草素对牙周炎大鼠 NLRP3/IL-1 β 信号通路及骨改建的影响[J]. *口腔医学研究*, 2020, 36(12): 40-45.
- [13] Xuan XF, Wang YX, Zhang YQ, et al. Expression of NLRP3 inflammasome in renal tissue of rats with acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion and intervention of dexamethasone [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2019, 6(9): 28-30.
- [14] 李亚梅, 邹昊宇, 胡鸿运, 等. 夏枯草水提物对过敏性结膜炎大鼠 NLRP3/Caspase1/IL-1 β 通路的影响 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(8): 92-97.
- [15] Feng X, Zhao Y, Yang T, et al. Glucocorticoid-driven NLRP3 inflammasome activation in hippocampal microglia mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors [J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12(11): 101-102.
- [16] 徐 娟, 陈卓锋, 王治伟. 姜黄素通过抑制 NF- κ B 信号通路和 NLRP3 炎性体轴调控大鼠急性胰腺炎的研究[J]. *实用药物与临床*, 2020, 8(8): 1112-1115.
- [17] 石彦杰, 郑春雷, 郑 惠, 等. 诱导常温控制对严重多发伤 NLRP3 信号通路激活的抑制作用[J]. *中华全科医学*, 2020, 18(12): 27-30.
- [18] Xu SL, Lin Y, Liu W, et al. The P2X7 receptor mediates NLRP3-dependent IL-1 β secretion and promotes phagocytosis in the macrophage response to *Treponema pallidum* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 82(8): 106344-106345.
- [19] Liu P, Chen J, Ma S, et al. Albiflorin attenuates mood disorders under neuropathic pain state by suppressing the hippocampal NLRP3 inflammasome activation during chronic constriction injury [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2020, 7(12): 5623-5625.
- [20] 刘金凤, 刘丹彦. 神经病理性痛大鼠脊髓 NLRP3 炎症小体表达的变化[J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(1): 4-6.
- [21] 李宗吉, 朱佳佳, 王 莉. NLRP3 及 IL-1 β , IL-18 在神经病理性疼痛小鼠的表达 [J]. *江苏医药*, 2021, 47(10): 411-412.