

外加电流和磁流下前包钦格复合体神经元中 混合簇放电的动力学分析*

徐浩 王智慧 段利霞[†]

(北方工业大学 理学院,北京 100144)

摘要 新生哺乳动物呼吸节律的产生与 pre-Bötzing 复合体中神经元的节律性放电密切相关. 放电行为是神经系统中一种复杂的非线性现象,表现为多种模式. 混合簇放电是实验观察到的一类放电模式,其产生涉及复杂的动力学机制. 磁流和电流的引入对神经元的放电模式具有重要的调节作用. 我们分别探索了磁流和电流对单个 pre-Bötzing 复合体神经元内混合簇放电模式的影响. 通过快慢分解和双参数分岔分析,研究了磁流和电流对混合簇放电的产生及转迁的动力学机制. 结果表明,磁流和刺激电流都能引起混合簇个数的增减性的多次变化,不同于其它簇放电在磁流和刺激电流的作用下引起混合簇个数的单调增加或减少的现象,该结果显示了节律变化现象的多样性. 本研究结果有助于揭示和解释呼吸节律中复杂节律模式的动力学机制.

关键词 Pre-Bötzing 复合体, 混合簇放电, 分岔, 快慢分析, 混合簇个数

中图分类号:O322;Q424

文献标志码:A

Dynamical Analysis of Mixed Burster in the Pre-Bötzing Complex Under the Magnetic Flow and Current*

Xu Hao Wang Zhihui Duan Lixia[†]

(School of Science, North China University of Technology, Beijing 100144, China)

Abstract The generation of respiratory rhythms in newborn mammals is critically involved in the rhythmic firing of neurons in the pre-Bötzing complex. Rhythmic activity is a complex nonlinear phenomenon in the nervous system, which manifests as diverse patterns. One special somato-dendritic bursting observed experimentally is the mixed burster. It consists of two or more different types of bursters in each period, involving extremely complex dynamic mechanisms. The introduction of magnetic flow and direct current stimulation plays an important role in regulating the firing pattern of neurons. We explore separately the effects of magnetic flow and current on the rhythmic patterns of mixed bursting within individual pre-Bötzing complex neurons. By fast and slow decomposition and two-parameter bifurcation analysis, the dynamic mechanism of generation and transition of mixed bursting by magnetic flow and direct current is investigated. The results show that both the magnetic flow and direct current can cause multiple changes in the increase and decrease of the number of somatic bursts in the mixed bursting. Different from other phenomena in which the number of mixed bursting is monotonically increased or decreased, the results show the diversity phenomenon of rhythm activity. The results of the present study may help to reveal and explain the dynamic mechanism of the complex mixed pattern of respiratory rhythm.

Key words pre-Bötzing complex, mixed bursting, bifurcation, fast-slow decomposition, the number of mixed bursts

引言

呼吸节律是哺乳动物重要的生理性活动,其产生机制一直受到广泛的关注^[1].实验表明,在新生大鼠中延髓头端腹外侧的前包钦格复合体(pre-Bötzing complex)被认为是呼吸节律起源的关键部位^[2,3].Lieske等人发现脑干切片中的pre-Bötzing复合体可以产生两种与正常呼吸极为相似的节律,该节律是多种呼吸模式的基础^[4].基于Hodgkin-Huxley模型^[5],Butera等人建立了单个和网络神经元呼吸节律的数学模型,呼吸节律的生理模型的数学框架因此逐渐建立起来,这些模型能够模拟呼吸节律的产生规律^[6,7].基于实验现象,Toporikova和Butera提出了一个关于两种独立簇放电机制的两室数学(TB)模型^[8],该模型能够产生非特异性阳离子电流(I_{CAN})^[9,10]依赖的树突状簇放电和持续钠电流(I_{Nap})^[11,12]依赖的胞体簇放电,即混合簇放电.非特异性阳离子电流(I_{CAN})在混合簇放电的产生中起着非常重要的作用,因此在单个神经元中 I_{CAN} 和 I_{Nap} 与混合簇放电模式的产生密切相关^[13,14].古华光等研究了抑制性和兴奋性自突触反馈对混合簇放电产生的异常现象,并且给出了簇放电分岔机制^[15,16].神经元中树突子系统中 Ca^{2+} 振荡能够逐步形成特殊的混合簇放电^[17-20].Izhikevich等人解释了动作电位产生中的分岔机制,并概括了常规簇放电的分类^[21].与常规簇放电不同,混合簇放电一般由两种或两种以上不同类型的常规簇放电模式组成,并且体现极其复杂的动态特性.在适当的外部电流刺激下,神经元的簇放电节律会发生改变,例如,磁流和电流可以直接影响神经元的动态特性^[22-24],这种节律的控制模式对治疗节律相关的精神类疾病有一定的参考价值^[25-27].马军等人发现,通过电荷和磁通可以分别描述电场与电磁感应的变化,并以此为基础提出了几个神经元控制模型^[28,29].虽然外部刺激对神经元中混合簇放电的产生已有一定的研究,但是电流和磁流等外激励对混合簇放电的影响,其现象和动力学机制都极其复杂,值得进一步探究.

本文主要研究电流和磁流对具有 I_{CAN} 电流的Butera神经元模型中混合簇放电的影响.第一部

分中,给出了单个pre-Bötzing复合体的神经元模型,以及电流和磁流的表达形式;第二部分中,我们研究电流和磁流调控对神经元放电模式的影响,采用双参数分岔分析并结合数值仿真的方法可以更好地解释双参数平面上神经元不同的簇放电模式及神经元电活动之间的转迁机制^[30,31],通过快慢分析和单、双参数分岔分析,给出了混合簇放电产生和转迁的动力学机制.第三部分给出了总结.本文中的分岔图是通过XPPAUT软件^[32]计算得到.

1 模型介绍

基于Pre-Bötzing复合体模型^[12],具有电流和磁流激励的兴奋性吸气神经元模型如方程(1)~方程(6)所示,该模型是具有快,慢和超慢变量的动力学模型; v, n 是快变量; h 和 $[Ca]$ 是慢变量;而 l 是超慢变量,其中方程(1)~方程(3)称为胞体子系统,式(5)、式(6)是树突子系统,描述钙离子浓度的动力学变化.方程描述如下:

$$dv/dt = (-I_{Nap} - I_{Na} - I_K - I_{CAN} - I_L + I_{ext} + I_{FBC})/C_m, \quad (1)$$

$$dn/dt = (n_\infty(v) - n)/\tau_n(v), \quad (2)$$

$$dh/dt = (h_\infty(v) - h)/\tau_h(v), \quad (3)$$

$$d\varphi/dt = 0.01v - k_2\varphi, \quad (4)$$

$$d[Ca]/dt = f_i/(J_{ER_{in}} - J_{ER_{out}}), \quad (5)$$

$$dl/dt = AK_d(1 - l) - A[Ca]l. \quad (6)$$

其中 v 是膜电位, C_m 是细胞膜电容, h 和 n 分别对应持续钠电导和钾电导的门控变量, I_{ext} 是外激励电流, $[Ca]$ 是钙浓度, l 是未被灭活的 IP_3 通道的部分, $J_{ER_{in}}$ 表示内质网(ER)流入胞浆的流量, $J_{ER_{out}}$ 表示从胞浆流入ER的流量.该模型中 I_{Nap} , I_{Na} , I_K , I_{CAN} 和 I_L 分别代表持续钠电流、钠电流、钾电流、钙激活的非特异性阳离子电流和泄漏电流.各个电流方程描述如下:

$$I_{Nap} = g_{Nap} m p_\infty(v) h (v - E_{Na}),$$

$$I_{Na} = g_{Na} m_\infty^3(v) (1 - n) (v - E_{Na}),$$

$$I_K = g_K n^4 (v - E_K),$$

$$I_L = g_L (v - E_L),$$

$$I_{CAN} = g_{CAN} f([Ca]) (v - E_{Na}).$$

外激励磁流激励的表达式为： $I_{FBC} = k_0(\alpha + 3\beta\varphi^2)(v_e - v)$ ，其中 k_0 为反馈系数，磁通量 φ 可以描述电磁感应和磁场的作用，模型中涉及的其他函数和参数见附录。

2 主要结果

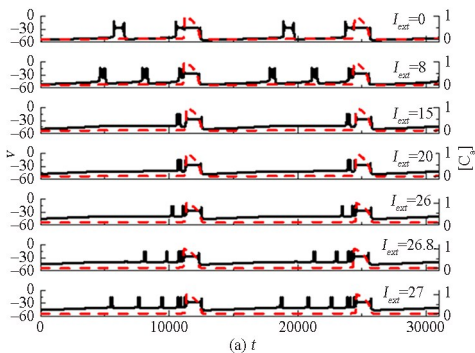
2.1 电流 I_{ext} 对混合簇的影响

在本节中，我们将磁流激励 I_{FBC} 中的反馈系数 k_0 设置为 0，只研究电流 I_{ext} 对系统动力学及放电模式的影响。

2.1.1 电流 I_{ext} 对混合簇个数的影响

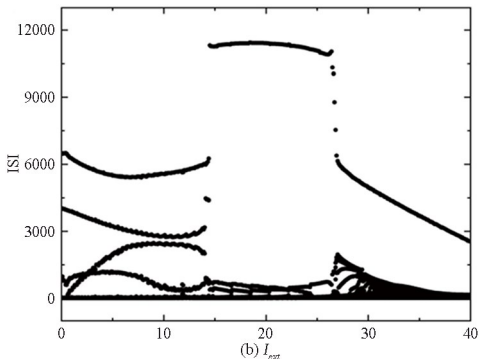
随着 I_{ext} 的增加，混合簇个数会发生明显的改变，如图 1 (a) 所示。黑色实线代表神经元中细胞膜电位 v 随时间的演化过程，红色虚线表示钙浓度 $[Ca]$ 随时间的演化过程。混合簇个数会发生两次增减性的变化，混合簇个数呈现先增大后减小再增大的规律。参数 I_{ext} 变化时所对应峰峰间期 ISI 序列如图 1 (b) 所示。随着 I_{ext} 的改变，混合簇的周期呈现两次突然的变化。

下面，我们通过双参数分岔，分析混合簇个数



(a) I_{ext} 变化时膜电位 v 的时间序列

(a) Time series of the membrane potential with increasing of I_{ext}

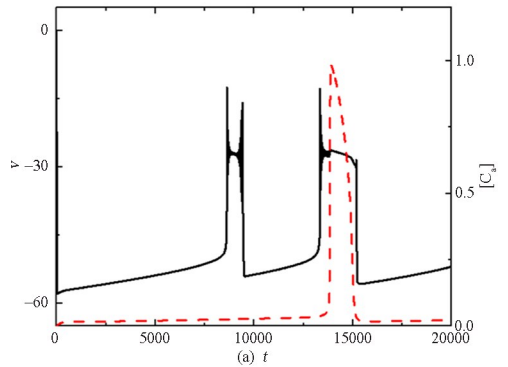


(b) I_{ext} 变化时膜电位 v 的 ISI 分岔序列图

(b) ISI diagram of membrane potential v with parameter I_{ext}

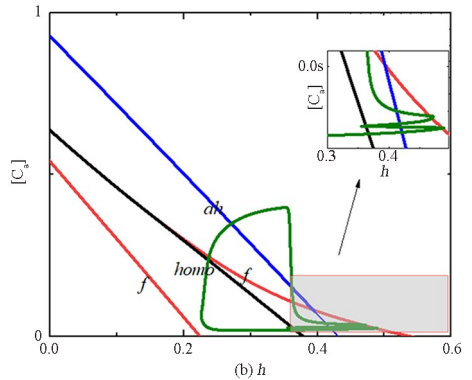
图 1 不同 I_{ext} 变化时系统表现的放电模式和 ISI 分岔图
Fig. 1 The firing patterns and ISI diagram of the system with different I_{ext}

随着 I_{ext} 增加时的变化机制。当电流 $I_{ext} = 0$ 时，系统产生的混合簇放电模式如图 2 (a) 所示，此时对应的快子系统对慢变参数 h 和 $[Ca]$ 的双参数分岔如图 2 (b) 所示。其中 f , ah , $homo$ 分别表示鞍结分岔曲线(红色), Andronov-Hopf 分岔曲线(蓝色)和同宿轨分岔曲线(黑色)。全系统轨线(绿色)也叠加在双参数分岔图中。此时，系统的轨线在同宿轨分岔 $homo$ 和鞍结分岔 f 曲线之间跃迁 1 次，与混合簇中包含一个胞体簇相对应。



(a) $I_{ext} = 0$ 时膜电位 v 的时间序列

(a) Time series of the membrane potential v with $I_{ext} = 0$



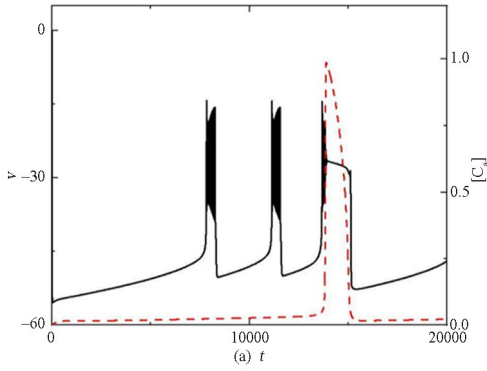
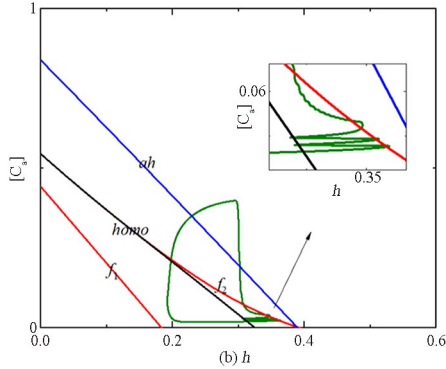
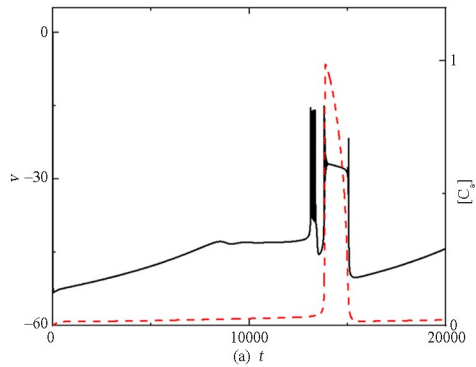
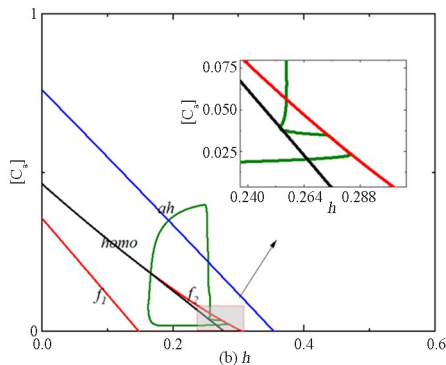
(b) $I_{ext} = 0$ 时快子系统对慢变参数 h 和 $[Ca]$ 的双参数分岔
(b) Two-parameter bifurcation analysis of the fast subsystem with respect to the slow variables h and $[Ca]$ with $I_{ext} = 0$

图 2 $I_{ext} = 0$ 的双参数分岔分析

Fig. 2 Two-parameter bifurcation analysis of $I_{ext} = 0$

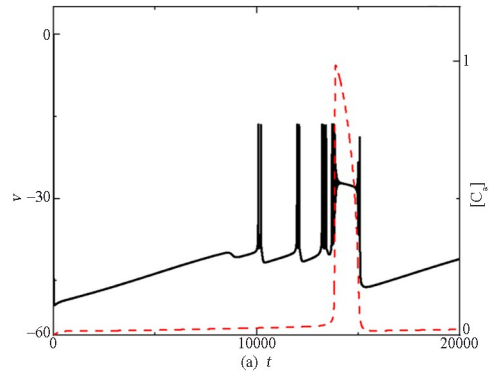
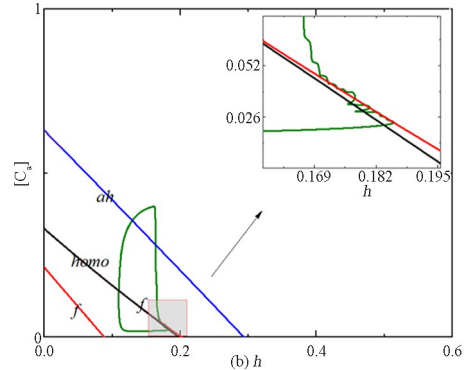
随着电流增加至 $I_{ext} = 8$ 时，胞体簇的个数增加至 2 个。全系统时间序列图以及快子系统的双参数分岔分别如图 3 (a) 和图 3 (b) 所示。此时轨线在鞍结分岔曲线 f 与同宿轨分岔曲线 $homo$ 之间跃迁两次，与混合簇中包含有两个胞体簇相对应。

当 I_{ext} 增加到 15 时，混合簇个数变化趋势与之前相反，呈现出减少的趋势，如图 4 (a) 所示，胞体簇的数量减少至一个。快子系统对慢变参数 h 和 $[Ca]$ 的双参数分岔如图 4 (b) 所示。全系统轨线从 $t = 0$ 时刻开始，穿过同宿轨分岔曲线 $homo$ 后，在鞍结分岔曲线 f_2 上停留 $t = 1180ms$ 后，再次跃迁至

(a) $I_{\text{ext}} = 8$ 时膜电位 v 的时间序列(a) Time series of the membrane potential v with $I_{\text{ext}} = 8$ (b) $I_{\text{ext}} = 8$ 时快子系统对慢变参数 h 和 $[Ca]$ 的双参数分岔
(b) Two-parameter bifurcation analysis of the fast subsystem with respect to the slow variables h and $[Ca]$ with $I_{\text{ext}} = 8$ 图3 $I_{\text{ext}} = 8$ 的双参数分岔分析Fig. 3 Two-parameter bifurcation analysis of $I_{\text{ext}} = 8$ (a) $I_{\text{ext}} = 15$ 时膜电位 v 的时间序列(a) Time series of the membrane potential v with $I_{\text{ext}} = 15$ (b) $I_{\text{ext}} = 15$ 时快子系统对慢变参数 h 和 $[Ca]$ 的双参数分岔
(b) Two-parameter bifurcation analysis of the fast subsystem with respect to the slow variables h and $[Ca]$ with $I_{\text{ext}} = 15$ 图4 $I_{\text{ext}} = 15$ 的双参数分岔分析Fig. 4 Two-parameter bifurcation analysis of $I_{\text{ext}} = 15$

同宿轨分岔曲线 homo[图 4(b)内嵌图], 完成一个胞体簇放电, 即系统轨线在鞍结分岔曲线 f 与同宿轨分岔曲线 homo 之间跃迁 1 次, 此时混合簇中包含一个胞体簇。

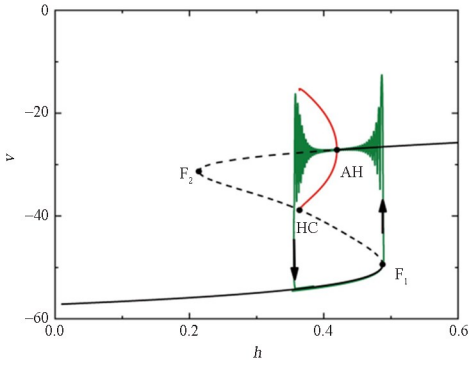
当 I_{ext} 增加到 26.8 时, 混合簇个数再次增加, 如图 5(a)所示, 胞体簇的数量增加至两个. 对胞体簇进行双参数分岔分析如图 5(b)所示. 全系统轨线在鞍结分岔 f 曲线和同宿轨分岔 homo 之间跃迁 2 次, 与混合簇中包含 2 个胞体簇对应。

(a) $I_{\text{ext}} = 26.8$ 时膜电位 v 的时间序列(a) Time series of the membrane potential v with $I_{\text{ext}} = 26.8$ (b) $I_{\text{ext}} = 26.8$ 时快子系统对慢变参数 h 和 $[Ca]$ 的双参数分岔
(b) Two-parameter bifurcation analysis of the fast subsystem with respect to the slow variables h and $[Ca]$ with $I_{\text{ext}} = 26.8$ 图5 $I_{\text{ext}} = 26.8$ 的双参数分岔分析Fig. 5 Two-parameter bifurcation analysis of $I_{\text{ext}} = 26.8$

2.1.2 胞体簇放电模式的动力学分析

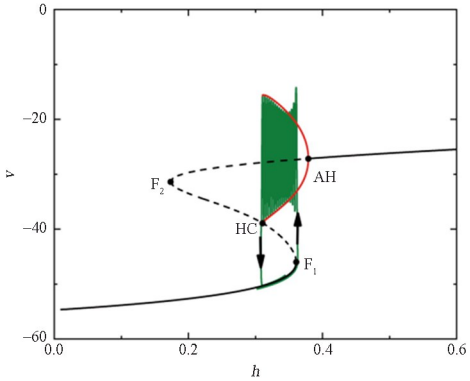
依据 Izhikevich 的分类标准^[21], 对胞体簇的放电模式进行分析. 快子系统对慢变量 h 的单参数分岔分析如图 6 所示. S 型曲线由稳定(实线)和不稳定(虚线)平衡点组成, 点 F_1 和 F_2 表示平衡点的鞍结分岔, AH 为 Andronov-Hopf 分岔. 红色曲线表示由 Hopf 分岔产生的极限环的最大值和最小值, HC 表示极限环的同宿轨分岔。

当 $I_{\text{ext}} = 0$ 时, 快子系统对慢变量 h 的单参数分岔分析如图 6(a)所示. 系统轨线由下状态的静息态(位于 S 型曲线下支)经由鞍结分岔(F_1)跃迁至上状



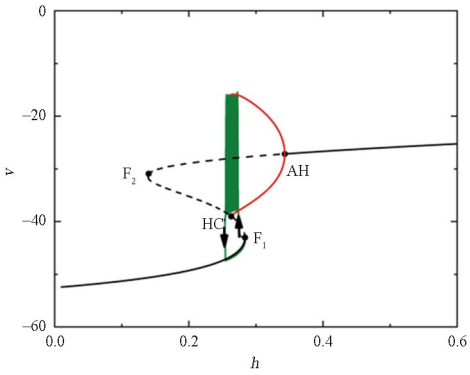
(a) $I_{ext}=0$ 时胞体簇放电的单参数分岔

(a)Fast-slow bifurcation analysis of somatic bursting with $I_{ext}=0$



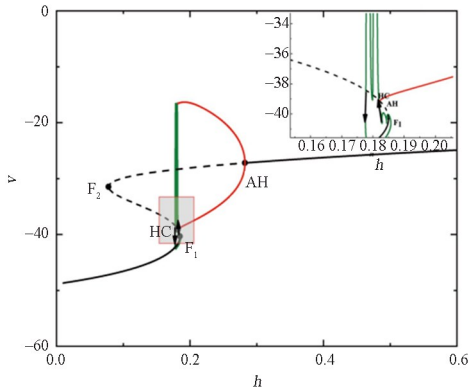
(b) $I_{ext}=8$ 时胞体簇放电的单参数分岔

(b)Fast-slow bifurcation analysis of somatic bursting with $I_{ext}=8$



(c) $I_{ext}=15$ 时胞体簇放电的单参数分岔

(c)Fast-slow bifurcation analysis of somatic bursting with $I_{ext}=15$

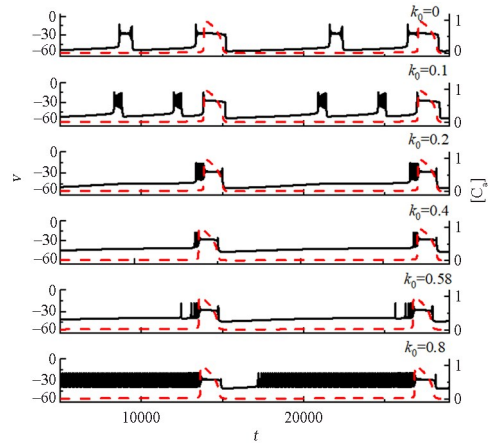


(d) $I_{ext}=26.8$ 时胞体簇放电的单参数分岔

(d)Fast-slow bifurcation analysis of somatic bursting with $I_{ext}=26.8$

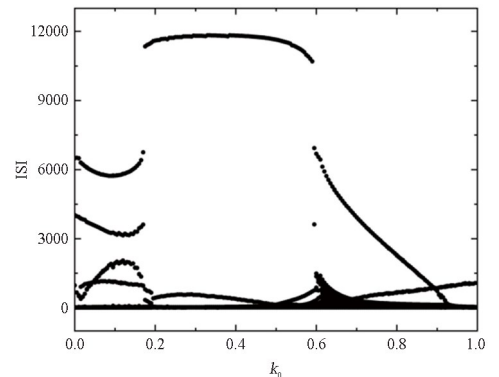
态的放电状态,由于稳定焦点的吸引,胞体簇的振幅逐渐减小并穿过 Andronov-Hopf (AH)分岔点,由于稳定极限环的吸引和不稳定焦点的排斥影响,使得胞体簇的振幅逐渐增大,最终经由极限环的同宿轨(HC)分岔转迁至下状态的静息态,胞体簇完成一个周期振荡.此时的放电状态为经由“fold/homoclinic”滞后环的“Hopf/ homoclinic”型簇放电.

当 $I_{ext}=8, 15, 26.8$ 时,快子系统对慢变量 h 的单参数分岔分析分别如图 6(b)~图 6(d)所示.系统轨线由下状态的静息态经由鞍结分岔(F_1)跃迁至上状态的放电状态,由于极限环的吸引而反复振荡,最终经由同宿轨(HC)分岔跃迁至下状态的静息态,进而胞体簇完成一个周期振荡.此时胞体簇的放电模式均为“fold/homoclinic”型簇放电.这类簇放电产生的动力学机制是基于由稳定极限环和稳定平衡点构成的双稳态,随着电流 I_{ext} 的增加,双稳区域逐渐减小,从而使得“fold/homoclinic”型胞体簇的周期逐渐减小.



(a) k_0 变化时膜电位 v 的时间序列

(a) Time series of the membrane potential with increasing of k_0



(b) k_0 变化时膜电位 v 的 ISI 分岔序列图

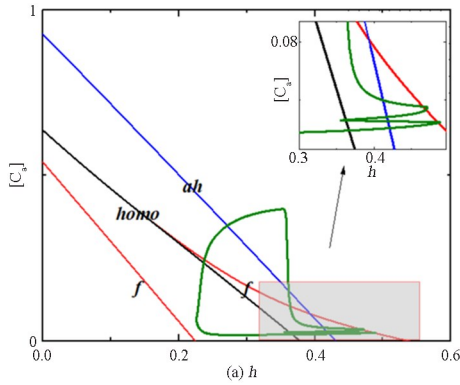
(b) ISI diagram of membrane potential v with parameter k_0

图 7 不同 k_0 变化时系统表现的放电模式和 ISI 分岔图

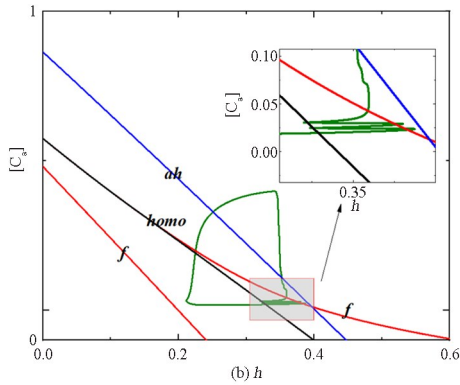
Fig. 7 The firing patterns and ISI diagram of the system with different k_0

图 6 不同 I_{ext} 变化时胞体簇放电的单参数分岔分析

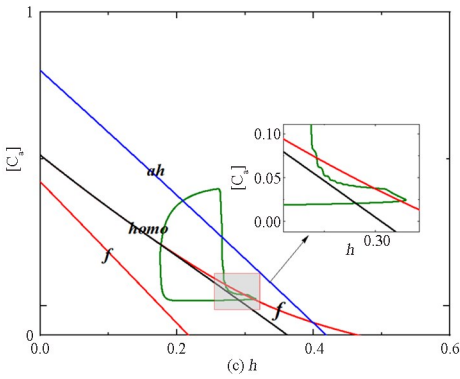
Fig. 6 Fast-slow bifurcation analysis of somatic bursting under different electric currents



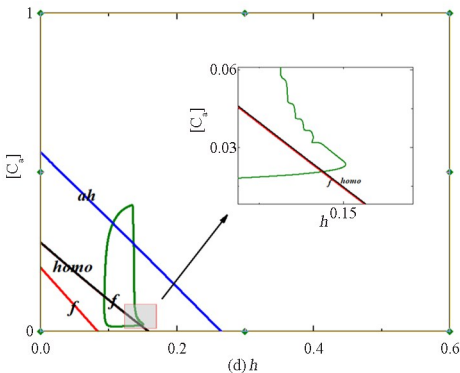
(a) $k_0=0$ 时快子系统对慢变参数 h 和 $[Ca]$ 的双参数分岔
(a) Two-parameter bifurcation analysis of the fast subsystem with respect to the slow variables h and $[Ca]$ with $k_0=0$



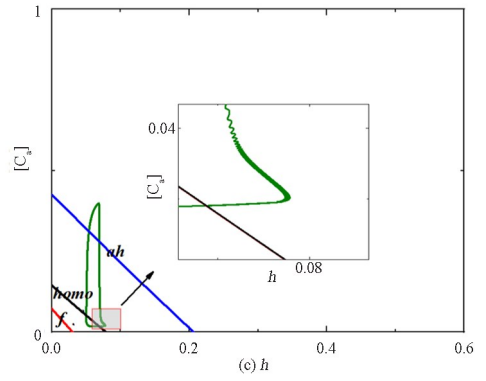
(b) $k_0=0.1$ 时快子系统对慢变参数 h 和 $[Ca]$ 的双参数分岔
(b) Two-parameter bifurcation analysis of the fast subsystem with respect to the slow variables h and $[Ca]$ with $k_0=0.1$



(c) $k_0=0.2$ 时快子系统对慢变参数 h 和 $[Ca]$ 的双参数分岔
(c) Two-parameter bifurcation analysis of the fast subsystem with respect to the slow variables h and $[Ca]$ with $k_0=0.2$



(d) $k_0=0.58$ 时快子系统对慢变参数 h 和 $[Ca]$ 的双参数分岔
(d) Two-parameter bifurcation analysis of the fast subsystem with respect to the slow variables h and $[Ca]$ with $k_0=0.58$



(e) $k_0=0.8$ 时快子系统对慢变参数 h 和 $[Ca]$ 的双参数分岔
(e) Two-parameter bifurcation analysis of the fast subsystem with respect to the slow variables h and $[Ca]$ with $k_0=0.8$
图 8 不同 k_0 变化时快子系统的双参数分岔分析
Fig. 8 Two-parameter bifurcation analysis of the fast subsystem with different k_0

电流对于胞体簇的影响一方面是对胞体簇放电个数的作用,另一方面,也使得胞体簇的类型发生了改变.当电流增加到一定程度,胞体簇的类型稳定在“fold/homoclinic”型上,但簇放电的周期减小.

2.2 磁流 I_{FBC} 对混合簇的影响

下面我们固定 $I_{ext}=0$,并设定 $k_2=3, \alpha=1, \beta=0.0006$,研究磁流反馈系数 k_0 对混合簇的影响.

与电流刺激相比,随着参数 k_0 的增加,混合簇个数同样会发生明显的改变,如图 7(a)所示.混合簇个数也会发生两次增减性的变化,参数 k_0 变化时所对应峰峰间期 ISI 序列如图 7(b)所示.随着 k_0 参数增加,混合簇先由簇放电逐步变为静息态,再转迁至尖峰放电状态,对应 ISI 的最大值先从递增后,再瞬间变小,即混合簇的周期呈现两次突然的变化.

快子系统对慢变参数 h 和 $[Ca]$ 的双参数分岔如图 8 所示.随着 k_0 的增大,混合簇放电中胞体簇的数量由 1 个增加至 2 个,然后又减少.与 2.1.1 节类似,全系统轨线在鞍结分岔曲线和同宿轨分岔曲线之间跃迁次数,对应于混合簇个数,如图 8(a)~图 8(e)所示.当 $k_0=0.8$ 时,双参数分岔曲线中鞍结分岔 f 和同宿轨分岔 $homo$ 曲线重合在一起,全系统轨线不会在分岔曲线之间产生跃迁,即远离同宿轨分岔 $homo$ 曲线,最终混合簇放电中胞体簇放电转迁至峰放电,如图 8(e) 所示.

我们探索了随着电流参数 I_{ext} 和磁流反馈系数 k_0 的变化与单个 pre-Bötzing 复合体神经元中的胞体簇数量的变化的关系,并给出了胞体簇类

型的变化规律. 混合簇个数随参数 I_{ext} 和 k_0 的变化趋势如图9所示. 其中, 区域I代表1个胞体簇(放电类型为“fold/homoclinic”滞后环的“Hopf/homoclinic”型簇放电)或两个胞体簇, 区域II代表1个胞体簇(放电类型为“fold/homoclinic”型簇放电)或没有胞体簇, 区域III为多个胞体簇. 即 I_{ext} 和反馈系数 k_0 的改变会导致胞体簇数量的变化, 从而使时间序列的周期发生改变.

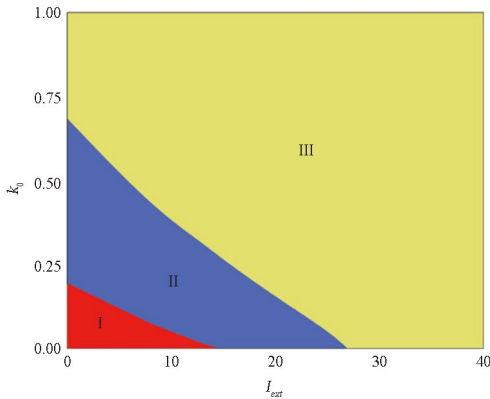


图9 参数 I_{ext} 和反馈系数 k_0 变化时胞体簇数量的变化规律图
Fig. 9 The diagram with regularity of changes the number of somatic bursts by the increasing the value of parameters I_{ext} and magnetic flow feedback coefficients k_0

3 结论

在本文中, 我们讨论了外加电流和磁流对单个 pre-Bötzing 复合体神经元的节律性放电活动的影响. 对外部激励电流和反馈电流作用下引起的神经元放电的产生及转迁进行了动力学分析. 峰峰间期 ISI 序列表明, 随着参数的改变, 混合簇放电的峰峰间期呈现两次突然的变化. 即适当的磁流和电流都能引起混合簇个数增减性的多次变化. 并且快慢分解和双参数分岔分析的结果表明, 胞体簇的类型也会发生变化. 一方面, 系统中钙离子浓度的周期性改变使得系统轨迹在鞍结分岔曲线与同宿轨分岔曲线之间跃迁, 从而导致混合簇放电的产生; 另一方面, 磁流和电流的变化, 使得双参数分岔曲线的相对位置改变, 共同使得混合簇的放电个数改变.

结果表明, 磁流和刺激电流都能引起混合簇个数的增减性的多次变化, 并且会使胞体簇的类型发生变化. 混合簇放电中胞体簇的数量并不是以单调的形式增加或减少, 而是出现先增加后减少的变化趋势. 本文的研究结果对考虑各种复杂混合簇放电

产生的动力学机制具有重要参考意义, 也有助于进一步探讨外加电流和磁流对呼吸节律的影响机制.

参考文献

- [1] DIMITROV A G, LAZAR A A, VICTOR J D. Information theory in neuroscience [J]. *Journal of Computational Neuroscience*, 2011, 30(1): 1–5.
- [2] SMITH J C, ELLENBERGER H H, BALLANYI K, et al. Pre-Bötzing complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals [J]. *Science*, 1991, 254(5032): 726–729.
- [3] REKLING J C, FELDMAN J L. PreBötzing complex and pacemaker neurons: hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation [J]. *Annual Review of Physiology*, 1998, 60: 385–405.
- [4] LIESKE S P, THOBY-BRISSEON M, TELGKAMP P, et al. Reconfiguration of the neural network controlling multiple breathing patterns: eupnea, sighs and gasps [J]. *Nature Neuroscience*, 2000, 3(6): 600–607.
- [5] HODGKIN A L, HUXLEY A F. Propagation of electrical signals along giant nerve fibres [J]. *Proceedings of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*, 1952, 140(899): 177–183.
- [6] BUTERA R J, RINZEL J, SMITH J C. Models of respiratory rhythm generation in the pre-Bötzing complex. I. bursting pacemaker neurons [J]. *Journal of Neurophysiology*, 1999, 82(1): 382–397.
- [7] BUTERA R J, RINZEL J, SMITH J C. Models of respiratory rhythm generation in the pre-Bötzing complex. II. populations of coupled pacemaker neurons [J]. *Journal of Neurophysiology*, 1999, 82(1): 398–415.
- [8] TOPORIKOVA N, BUTERA R J. Two types of independent bursting mechanisms in inspiratory neurons: an integrative model [J]. *Journal of Computational Neuroscience*, 2011, 30(3): 515–528.
- [9] RUBIN J E, HAYES J A, MENDENHALL J L, et al. Calcium-activated nonspecific cation current and synaptic depression promote network-dependent burst oscillations [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(8): 2939–2944.
- [10] MIRONOV S L. Metabotropic glutamate receptors activate dendritic calcium waves and TRPM channels

- which drive rhythmic respiratory patterns in mice [J]. *The Journal of Physiology*, 2008, 586(9): 2277–2291.
- [11] DEL NEGRO C A, KOSHIYA N, BUTERA R J Jr, et al. Persistent sodium current, membrane properties and bursting behavior of pre-Bötzing complex inspiratory neurons in vitro [J]. *Journal of Neurophysiology*, 2002, 88(5): 2242–2250.
- [12] PATON J F R, ABDALA A P L, KOIZUMI H, et al. Respiratory rhythm generation during gasping depends on persistent sodium current [J]. *Nature Neuroscience*, 2006, 9(3): 311–313.
- [13] LIU X L, LIU S Q. Codimension-two bifurcation analysis in two-dimensional Hindmarsh-Rose model [J]. *Nonlinear Dynamics*, 2012, 67(1): 847–857.
- [14] HUANG C L, SUN W, ZHENG Z G, et al. Hopf bifurcation control of the M-L neuron model with type I [J]. *Nonlinear Dynamics*, 2017, 87(2): 755–766.
- [15] 姜伊澜, 陆博, 张万芹, 等. 快自突触反馈诱发混合簇放电的反常变化及分岔机制[J]. *物理学报*, 2021, 70(17): 170501.
- JIANG Y L, LU B, ZHANG W Q, et al. Fast autaptic feedback induced-paradoxical changes of mixed-mode bursting and bifurcation mechanism [J]. *Acta Physica Sinica*, 2021, 70(17): 170501. (in Chinese)
- [16] 华洪涛, 陆博, 古华光. 兴奋性自突触引起神经簇放电频率降低或增加的非线性机制[J]. *物理学报*, 2020, 69(9): 090502.
- HUA H T, LU B, GU H G. Nonlinear mechanism of excitatory autapse-induced reduction or enhancement of firing frequency of neuronal bursting [J]. *Acta Physica Sinica*, 2020, 69(9): 090502. (in Chinese)
- [17] LV Z S, CHEN L N, DUAN L X. Bifurcation analysis of mixed bursting in the pre-Bötzing complex [J]. *Applied Mathematical Modelling*, 2019, 67: 234–251.
- [18] WANG Y Y, RUBIN J E. Multiple timescale mixed bursting dynamics in a respiratory neuron model [J]. *Journal of Computational Neuroscience*, 2016, 41(3): 245–268.
- [19] 马芬, 段利霞, 梁桐桐, 等. 耦合 pre-Bötzing 复合体神经元中混合簇放电的多时间尺度动力学分析 [J]. *动力学与控制学报*, 2020, 18(2): 82–90.
- MA F, DUAN L X, LIANG T T, et al. Multiple time scale dynamics analysis of mixed bursting within the coupled pre-Bötzing complex neurons [J]. *Journal of Dynamics and Control*, 2020, 18(2): 82–90. (in Chinese)
- [20] WANG Z J, DUAN L X, CAO Q Y. Multi-stability involved mixed bursting within the coupled pre-Bötzing complex neurons [J]. *Chinese Physics B*, 2018, 27(7): 070502.
- [21] IZHIKEVICH E M. Neural excitability, spiking and bursting [J]. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2000, 10(6): 1171–1266.
- [22] WANG H T, CHEN Y. Spatiotemporal activities of neural network exposed to external electric fields [J]. *Nonlinear Dynamics*, 2016, 85(2): 881–891.
- [23] ZHAN F B, LIU S Q. Response of electrical activity in an improved neuron model under electromagnetic radiation and noise [J]. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2017, 11: 107.
- [24] GE M Y, JIA Y, XU Y, et al. Mode transition in electrical activities of neuron driven by high and low frequency stimulus in the presence of electromagnetic induction and radiation [J]. *Nonlinear Dynamics*, 2018, 91(1): 515–523.
- [25] GLUCKMAN B J, NGUYEN H, WEINSTEIN S L, et al. Adaptive electric field control of epileptic seizures [J]. *Journal of Neuroscience*, 2001, 21(2): 590–600.
- [26] BERZHANSKAYA J, GORCHETCHNIKOV A, SCHIFF S J. Switching between gamma and theta: dynamic network control using subthreshold electric fields [J]. *Neurocomputing*, 2007, 70(10/11/12): 2091–2095.
- [27] DURAND D M, BIKSON M. Suppression and control of epileptiform activity by electrical stimulation: a review [J]. *Proceedings of the IEEE*, 2001, 89(7): 1065–1082.
- [28] LIU Y, MA J, XU Y, et al. Electrical mode transition of hybrid neuronal model induced by external stimulus and electromagnetic induction [J]. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2019, 29(11): 1950156.
- [29] ZHANG Y, XU Y, YAO Z, et al. A feasible neuron for estimating the magnetic field effect [J]. *Nonlinear Dynamics*, 2020, 102(3): 1849–1867.
- [30] LI Y Y, GU H G, JIA Y B, et al. Fast-slow variable dissection with two slow variables related to calcium concentrations: a case study to bursting in a

neural pacemaker model [J]. Nonlinear Dynamics, 2022, 107(1): 1223–1245.

[31] YANG Y X, LI Y Y, GU H G, et al. Nonlinear mechanisms for opposite responses of bursting activities induced by inhibitory autapse with fast and slow

time scale [J]. Nonlinear Dynamics, 2023, 111(8): 7751–7772.

[32] ERMENTROUT B. 动力系统仿真, 分析与动画—XPPAUT 使用指南[M]. 孝鹏程, 段利霞, 苏建忠, 译. 北京: 科学出版社, 2002: 155–167.

附录

模型中涉及的方程:

$$m_{\infty}(v) = 1 / \{1 + \exp[(v - \theta_m) / \sigma_m]\}, n_{\infty}(v) = 1 / \{1 + \exp[(v - \theta_n) / \sigma_n]\},$$

$$mp_{\infty}(v) = 1 / \{1 + \exp[(v - \theta_{mp}) / \sigma_{mp}]\}, h_{\infty}(v) = 1 / \{1 + \exp[(v - \theta_h) / \sigma_h]\},$$

$$\tau_n(V) = \tau_n / \cosh[(V - \theta_n) / 2\sigma_n], \tau_h(V) = \tau_h / \cosh[(V - \theta_h) / 2\sigma_h],$$

$$J_{ER_m} = \left\{ L_{IP_3} + P_{IP_3} \left[\frac{[IP_3][Ca]l}{([IP_3] + K_1)([Ca] + K_a)} \right]^3 \right\} \cdot ([Ca]_{ER} - [Ca]), [Ca]_{ER} = \frac{[Ca]_{Tot} - [Ca]}{\sigma},$$

$$f([Ca]) = 1 / (1 + (K_{CAN} / [Ca])^{n_{CAN}}), J_{ER_{out}} = V_{SERCA} \frac{[Ca]^2}{K_{SERCA}^2 + [Ca]^2}.$$

表 1 模型中的参数值
Table 1 Parameter values used in the model

参数	参数值	参数	参数值	参数	参数值
g_L	3.2nS	V_L	-58mV	σ_n	-4mV
g_K	5.2nS	V_K	-85mV	σ_h	5mV
g_{Na}	3.5nS	V_{Na}	50mV	σ_m	-5mV
g_{NaP}	3nS	V_{syne}	0mV	σ_{mp}	-6mV
g_{tonice}	0.3nS	θ_n	-29mV	K_I	1.0μM
g_{CAN}	0.7nS	θ_h	-48mV	K_a	0.4μM
τ_n	10ms	θ_m	-34mV	K_{CAN}	0.74μM
τ_h	10000ms	θ_{mp}	-40mV	n_{CAN}	0.97
C_m	21μF	σ	0.185	$[IP_3]$	0.95μM
L_{IP_3}	0.37pL·s ⁻¹	f_m	0.000025pL ⁻¹	A	0.001μM ⁻¹ ·s ⁻¹
P_{IP_3}	31000pL·s ⁻¹	V_{SERCA}	400aMol·s ⁻¹	K_d	0.4μM
$[Ca]_{Tot}$	1.25μM	K_{SERCA}	0.2μM	v_e	15mV