

呼吸系统耦合神经元模型中树突型混合簇放电的动力学研究

赵林帆

北京邮电大学理学院, 北京

收稿日期: 2023年11月16日; 录用日期: 2024年1月11日; 发布日期: 2024年1月19日

摘要

呼吸是哺乳动物必不可少的生理活动, 对维持正常身体功能和生存起着关键作用。位于脑干中延髓外侧区的pre-Bötzinger复合体是哺乳动物产生和调节呼吸节律的中枢部位。本文以耦合pre-Bötzinger复合体中的神经元为研究对象, 运用快慢动力学和分岔分析等方法, 讨论了三磷酸肌醇浓度对耦合神经元树突型混合簇放电的影响, 并揭示了若干树突型混合簇放电模式产生和转迁的动力学机制。研究发现, 三磷酸肌醇浓度对树突型混合簇放电的类型和周期具有显著影响。

关键词

Pre-Bötzinger复合体, 树突型混合簇放电, 分岔分析, 快慢变量分离

Dynamical Analysis of Dendritic Mixed Bursting in a Coupled-Neuron Model of the Respiratory System

Linfan Zhao

School of Science, Beijing University of Posts and Telecommunications, Beijing

Received: Nov. 16th, 2023; accepted: Jan. 11th, 2024; published: Jan. 19th, 2024

Abstract

For mammals, respiration movement is an essential life process that plays a key role in keeping proper body function and survival. The pre-Bötzinger complex in the ventrolateral medulla is a central part of mammals that generates and regulates respiratory rhythm. In this paper, we use

the fast-slow decomposition and bifurcation analysis to investigate the effects of inositol triphosphate concentration on dendritic mixed bursting of the two-coupled pre-Bötzinger complex neurons. The research indicates that inositol triphosphate concentration significantly affects both bursting pattern and periodic of the dendritic mixed bursting. Furthermore, we also reveal the dynamical mechanisms underlying the generation and transition of dendritic mixed bursting.

Keywords

Pre-Bötzinger Complex, Dendritic Mixed Bursting, Bifurcation Analysis, Fast-Slow Variable Decomposition

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

呼吸对于哺乳动物来说至关重要，它关系到身体的正常运转和生存。研究表明，位于延髓特定区域的前包钦格复合体(pre-Bötzinger complex)是呼吸相关神经元群的集合体，它与呼吸节律的产生和调控密切相关[1] [2]。该部位中的神经元会自发产生规律性的簇状发电，并经过中间神经元来指导肌肉控制呼吸[3] [4] [5]。为了探究呼吸节律的产生机制，研究者们根据数值模拟和实验观察建立了一系列数学模型，并结合非线性动力学理论广泛研究神经元的放电模式。

经典的 Hodgkin-Huxley 模型(H-H 模型)是一个描述神经元中动作电位如何产生和传导的数学模型，该模型利用细胞内外离子进出细胞的行为详尽地解释了动作电位的产生机制[6]。此后，研究者在 H-H 模型的基础上提出了不同的关于 pre-BötC 的呼吸系统计算模型。1999 年，Butera 等人为 pre-BötC 中的单个和耦合神经元分别建立基于持续性钠电流(I_{NaP})的数学模型[7] [8]。在此基础上，Toporikova 和 Butera 提出了一个具有两种簇放电机制的双室 pre-BötC 数学模型(TB 模型)，该模型的胞体簇放电由持续钠电流(I_{NaP})来激活，而树突簇放电依赖于钙激活非特异性阳离子电流(I_{CAN}) [9] [10]。随后，Park 和 Rubín 在 2013 年改进并简化了 TB 模型，建立了 pre-BötC 神经元单室数学模型，并给出了胞体簇、树突簇和胞体-树突簇的产生机理和影响因素[11]。

快慢变量分离和分岔分析两种经典的动力学分析方法，对放电模式的研究起着极其重要的作用[12] [13] [14]。在此基础上，Izhikevich 从动力学的角度揭示了神经元放电活动的本质特征，并将簇放电进行了归纳和分类[15]。近年来，对混合簇放电(MB)的研究逐渐引起学者们的关注。混合簇放电是指在一个周期内包含多种类型簇放电的放电模式[16]。Wang 和 Rubín 研究了混合簇放电的产生机制，发现第三维时间尺度对于产生混合簇放电不是必要的[17]。Lü 等人研究了钠电导(g_{Na})和钾电导(g_K)变化对 pre-BötC 混合簇放电模式的影响，给出了若干新的混合放电模式，并揭示了这些放电模式的动力学机制[18]。Duan 等人研究了钾电流对耦合 pre-BötC 神经元中混合簇放电模式的影响，并研究了混合簇放电的产生及其转迁机制[19]。此外，研究者们还对呼吸神经元模型进行了改进。Toporikova 和 Chevalier 等人建立了胚胎期的呼吸神经元模型[20]。Wang 等人研究了胚胎期呼吸神经元模型随持续钠电导和钙激活的非特异性阳离子电导变化而产生的不同簇放电模式[21]。最近的研究也发现 KCNQ 电流有助于终止新生大鼠内 Pre-Bötzinger 复合体的吸气簇放电[22]。

先前的研究普遍认为混合簇放电依赖于持续钠电流(I_{NaP})和细胞内钙振荡的共同作用，但 Lü 等研究了

一种单纯由钙振荡引起的树突型混合簇放电行为,发现混合簇也可以由树突子系统的钙振荡单独作用产生,并称之为树突型混合簇放电(DMB) [23]。虽然关于树突型混合簇放电的研究有了一些结果,但在耦合神经元系统中树突型混合簇放电的产生机理值得进一步研究。近期,一些研究聚焦于由两种双慢变量调控的簇放电动力学。Gu 等人研究了与疼痛相关神经元的簇放电动力学,其中涉及两个慢变量的调控机制[24] [25]。此外,文章[26]提出了一种适合分析 Wilson 模型簇放电的新型双慢变量的快慢变量分离操作流程,这种操作流程适用于两个慢变量都不是特别慢的情况。这些研究为解析簇放电的复杂动力学提供了新的思路。

本文主要研究钙离子动力学参数[IP₃]对耦合神经元系统树突型混合簇放电的影响。第二部分介绍了前包钦格复合体的耦合神经元模型;第三部分主要探讨三磷酸肌醇浓度[IP₃]的变化对耦合神经元放电模式的影响并解释其产生机制;第四部分给出结论。本文中所有分岔图均由 XPPAUT 软件画出。

2. 模型介绍

耦合 pre-Bötzing 复合体神经元模型的具体描述如下:

$$\frac{dV_i}{dt} = (-I_{Na} - I_K - I_L - I_{NaP} - I_{CAN} - I_{syn-e}) / C_m \quad (1)$$

$$\frac{dn_i}{dt} = (n_\infty(V_i) - n_i) / \tau_n(V_i) \quad (2)$$

$$\frac{dh_i}{dt} = (h_\infty(V_i) - h_i) / \tau_h(V_i) \quad (3)$$

$$\frac{ds_i}{dt} = \alpha_s (1 - s_i) s_\infty(V_i) - \frac{s_i}{\tau_s} \quad (4)$$

其中 $i, j = \{1, 2\}$, 且 $i \neq j$ 。 V_i 代表膜电压, C_m 代表膜电容, n_i 和 h_i 分别表示钾离子和钠离子通道的门控变量, s_i 是突触耦合变量。 I_{Na} 、 I_K 、 I_L 、 I_{NaP} 、 I_{CAN} 、 I_{syn-e} 分别代表快速钠离子电流、延迟整流钾离子电流、泄露电流、持续钠电流、钙激活非特异性阳离子电流、耦合神经元网络连接所产生的突触电流。模型中各离子电流的表达式如下:

$$I_{Na} = g_{Na} m_\infty^3(V_i)(1 - n_i)(V_i - V_{Na})$$

$$I_K = g_K n_i^4(V_i - V_K)$$

$$I_L = g_L(V_i - V_L)$$

$$I_{NaP} = g_{NaP} m p_\infty(V_i) h_i(V_i - V_{Na})$$

$$I_{CAN} = g_{CAN} f([Ca]_i) h_i(V_i - V_{Na})$$

$$I_{syn-e} = g_{syn-e} s_i(V_i - V_{syn-e})$$

上式中门控电压函数和细胞内钙离子浓度相关的函数表示如下:

$$m_\infty(V_i) = 1 / (1 + \exp((V_i - \theta_m) / \sigma_m))$$

$$n_\infty(V_i) = 1 / (1 + \exp((V_i - \theta_n) / \sigma_n))$$

$$m p_\infty(V_i) = 1 / (1 + \exp((V_i - \theta_{mp}) / \sigma_{mp}))$$

$$h_\infty(V_i) = 1 / (1 + \exp((V_i - \theta_h) / \sigma_h))$$

$$s_\infty(V_i) = 1 / (1 + \exp((V_i - \theta_s) / \sigma_s))$$

$$\begin{aligned}\tau_n(V_i) &= \tau_n / \cosh[(V_i - \theta_n) / (2\sigma_n)] \\ \tau_h(V_i) &= \tau_h / \cosh[(V_i - \theta_h) / (2\sigma_h)] \\ \tau_s(V_i) &= \tau_s / \cosh[(V_i - \theta_s) / (2\sigma_s)] \\ f([Ca]_i) &= 1 / \left(1 + (K_{CAN} / [Ca]_i)^{n_{CAN}}\right)\end{aligned}$$

钙离子动力学表达式为:

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = f_i (J_{ERIN} - J_{EROUT}) \quad (5)$$

$$\frac{dl_i}{dt} = AK_d(1 - l_i) - A[Ca]_i l_i \quad (6)$$

其中, $[Ca]_i$ 表示细胞内 Ca^{2+} 浓度, 其浓度由从内质网流入细胞质的通量 J_{ERIN} 和从细胞质流出到内质网的通量 J_{EROUT} 决定。 l_i 是内质网膜上未被激活的 $[IP_3]$ 通道所占的比例, 受 $[Ca]_i$ 影响。上述表达式中, 通量 J_{ERIN} 和 J_{EROUT} 具体形式如下:

$$J_{ERIN} = \left(L_{IP_3} + P_{IP_3} \left[\frac{[IP_3][Ca]_i l_i}{([IP_3] + K_1)([Ca]_i + K_a)} \right]^3 \right) \times ([Ca]_{ER} - [Ca]_i) \quad (7)$$

$$J_{EROUT} = V_{SERCA} \left(\frac{[Ca]_i^2}{K_{SERCA}^2 + [Ca]_i^2} \right) \quad (8)$$

其中, L_{IP_3} 和 P_{IP_3} 分别表示内质网的泄漏渗透性和最大可渗透性, K_1 和 K_a 分别表示 $[IP_3]$ 和 Ca^{2+} 所需的 $[IP_3]$ 受体激活的解离常数。在上式中, $[Ca]_{ER} = \frac{[Ca]_{Tot} - [Ca]_i}{\sigma}$, σ 是细胞溶质和内质网体积的比率。

公式(1)~(6)称为全系统, 公式(1)~(3)称为胞体子系统, 公式(5)~(6)称为树突子系统, 公式(4)为神经元之间的耦合关系。其中, 树突子系统独立于胞体子系统, 而胞体子系统受树突子系统影响。系统中其它变量的参数值见附录。

3. 耦合 Pre-Bötzing 复合体中的树突型混合簇放电

钙激活非特异性阳离子电流 I_{CAN} 受细胞内钙离子浓度的调节, 而三磷酸肌醇(IP_3)则影响着细胞内钙离子的浓度。在一定范围内, 随着三磷酸肌醇(IP_3)浓度的增加, 非特异性阳离子电流 I_{CAN} 被激活, 细胞内钙离子浓度发生周期性波动, 从而改变簇放电的类型。通过变化 $[IP_3]$, 可以探讨树突型混合簇放电的动力学机制。

3.1. 三磷酸肌醇浓度对树突型混合簇放电的影响

随着 $[IP_3]$ 的增加, 全系统的放电模式从树突型混合簇放电逐渐转变为树突簇放电, 如图 1(a) 所示。膜电位 V_i 和细胞内钙离子浓度 $[Ca]_i$ 随时间 t 的变化曲线分别由黑色实线和红色虚线表示。分析表明, $[IP_3]$ 的增加使得全系统的放电周期逐渐减小。图 1(b) 是极限环的周期随 $[IP_3]$ 的变化规律, 显示了极限环的周期随着 $[IP_3]$ 的增加而减小。

为了深入了解树突型混合簇放电的动力学机制, 我们将分别对每个树突型混合簇放电的短簇进行动力学分析。在耦合 pre-Bötzing 复合体神经元模型中, 当初始值相同时, 系统表现为同相簇放电; 当初始值不同时, 系统表现为反相簇放电。本文主要研究同相簇放电。

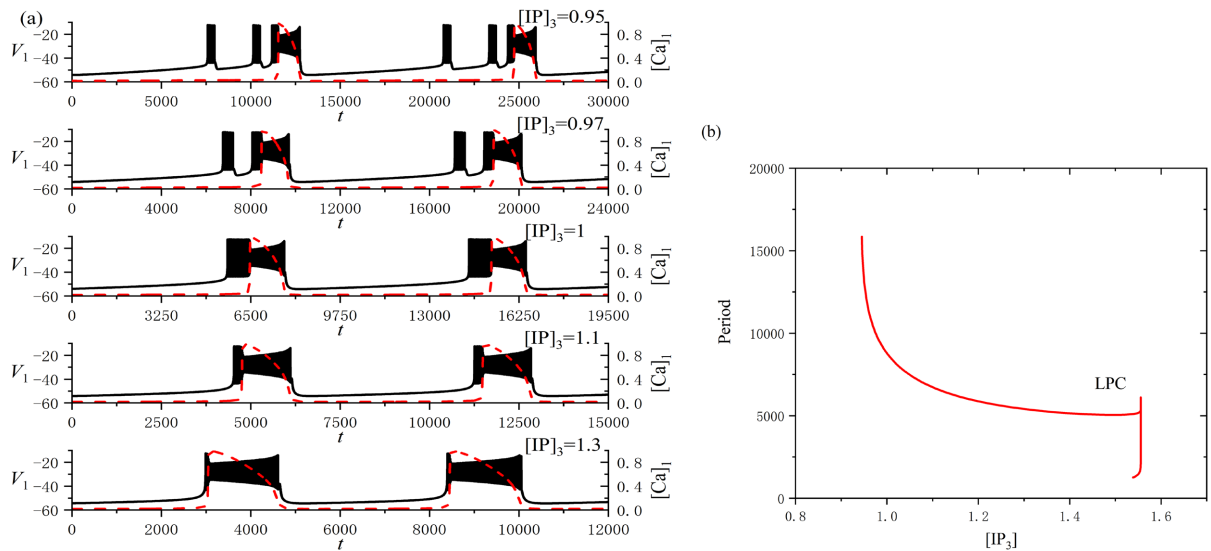


Figure 1. (a) Variation of the dendritic mixed bursting with $[IP_3]$; (b) Change of the period of limit cycle with $[IP_3]$
图 1. (a) 树突型混合簇放电的类型随 $[IP_3]$ 的变化情况; (b) 极限环的周期随 $[IP_3]$ 的变化规律

3.2. 树突型混合簇放电的动力学分析

为探究树突型混合簇放电的动力学机制，我们根据 $[Ca]_i$ 的两个状态将簇放电分为前部和后部，并分别对这两部分进行快慢变量分离和分岔分析。其中，前部对应 $[Ca]_i$ 缓慢增加的部分，后部对应 $[Ca]_i$ 突然跳起的部分。对于混合簇放电的前部，取定 $[Ca]_i$ 为对应短簇的平均值，把 h_1 视为慢变量；对于后部，取定 h_1 为常数，引入一个新的变量 $g_{toti} = g_{CAN} f([Ca]_i)$ 来替代 $[Ca]_i$ ，把 g_{toti} 视为慢变量。

当 $[IP_3] = 0.95 \mu M$ 时，全系统的放电模式如图 2 所示。图中黑色实线代膜电位 V_1 的时间序列，红色虚线和橙色实线分别代表细胞内钙离子浓度 $[Ca]_i$ 和钠通道门控变量 h_1 的时间序列，绿色实线代表 g_{toti} 随时间 t 的变化趋势。

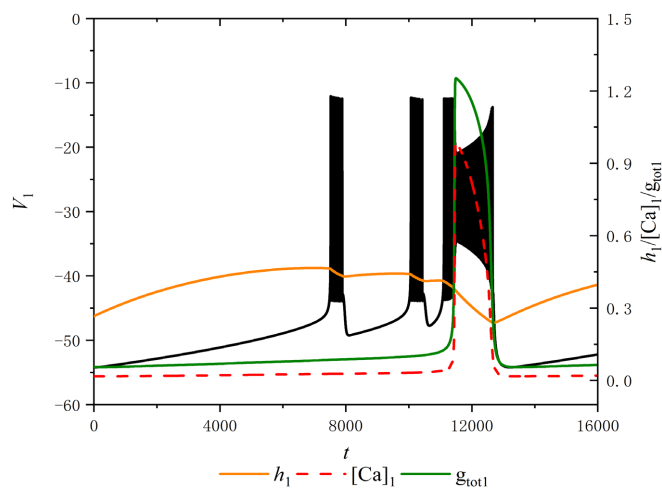


Figure 2. The firing pattern of system with $[IP_3] = 0.95 \mu M$
图 2. $[IP_3] = 0.95 \mu M$ 时的放电模式

由于前部的两段短簇类型相同，所以我们只对第一段短簇进行分岔分析。取 $[Ca]_i = 0.027$ ，视 h_1 为慢变量，对应的单参数分岔如图 3(a)所示。图中的 F_1 和 F_2 表示鞍结分岔点，supH 表示超临界 Hopf 分岔

点, HC 表示同宿轨分岔点, 绿色曲线表示全系统的轨线。从图中可以看出, 平衡点形成了一条 S 形曲线, 曲线的下支由稳定结点组成, 中支由鞍点组成。曲线的上支由稳定和不稳定的焦点组成, 不稳定焦点经过超临界 Hopf 分岔变为稳定焦点, 并在超临界 Hopf 分岔处形成一个稳定的极限环。该稳定极限环的最大振幅值为 V_{max} , 最小振幅值为 V_{min} , 最终通过同宿轨分岔点(HC)后消失。

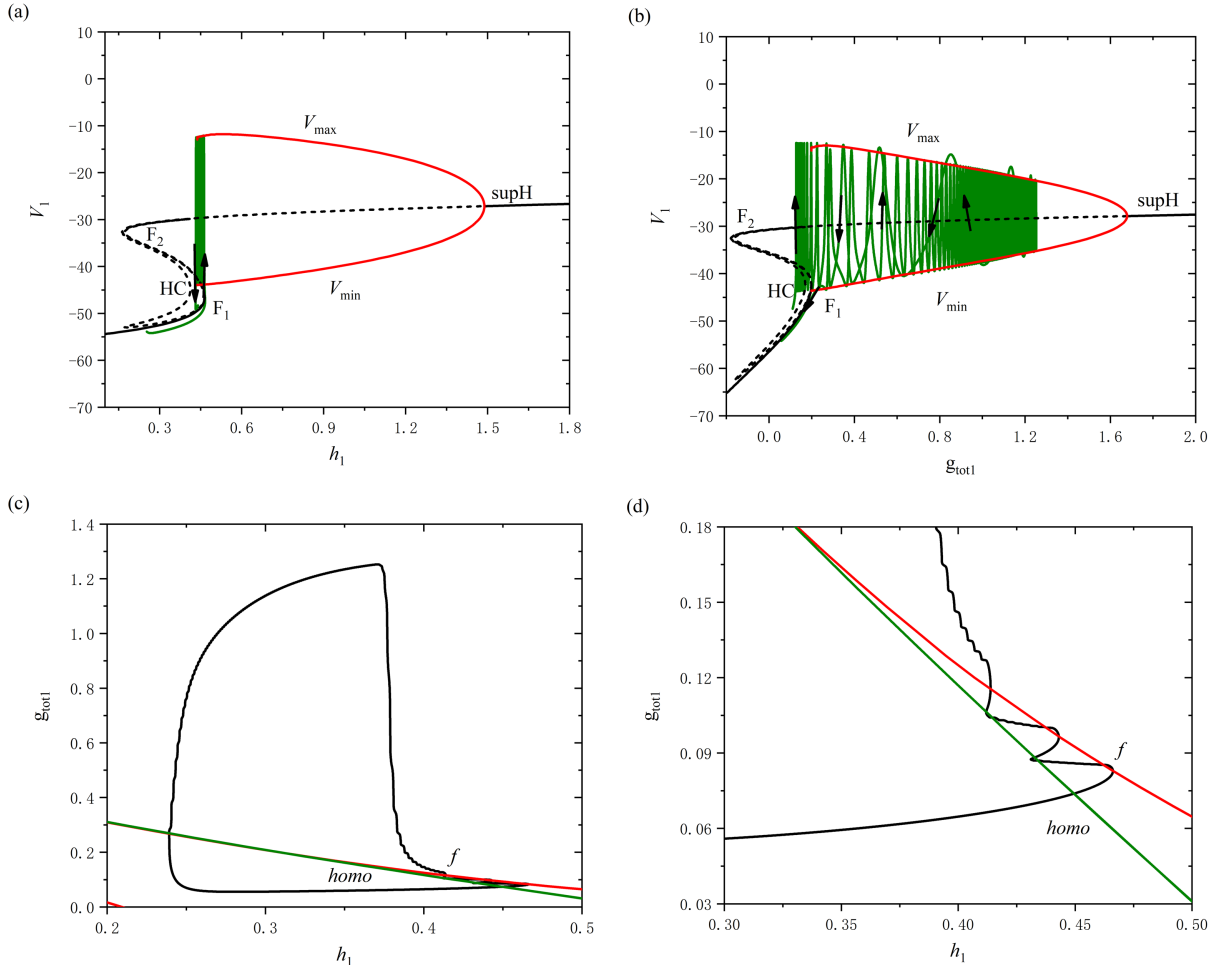


Figure 3. The dynamic analysis with $[IP_3] = 0.95 \mu M$. (a) One-parameter bifurcation analysis of the first bursting in the first part; (b) One-parameter bifurcation analysis of the bursting in the second part; (c) Two-parameter bifurcation of the trajectory in the (g_{totl}, h_1) plane for the mixed bursting; (d) Partial enlargement of (c)

图 3. $[IP_3] = 0.95 \mu M$ 时的动力学分析。(a) 前部第一段短簇的单参数分岔分析; (b) 后部的单参数分岔分析; (c) 混合簇放电的轨线在 (g_{totl}, h_1) 平面的双参数分岔; (d) 双参数分岔图的局部放大

随着慢变量 h_1 的增大, 系统的轨线在下支经由鞍结分岔点(F_1)跃迁到上支, 受稳定极限环的吸引发生振荡, 最终经由同宿轨分岔点(HC)落回到下支的静息态。因此, 这种簇放电模式为“fold/homoclinic”型簇放电。

对于混合簇放电的后部, 取 $h_1 = 0.31$, 选择将 g_{totl} 作为慢变量进行分岔分析, 如图 3(b)所示。系统的轨线在下支经由鞍结分岔点(F_1)跳到上支, 并随着 g_{totl} 的增加不稳定地振荡。由于超临界 Hopf 分岔(supH)使得稳定极限环产生, 轨线受稳定极限环的吸引和不稳定焦点的排斥作用, 未能抵达超临界 Hopf 分岔点(supH), 围绕不稳定焦点振荡且振幅逐渐增大, 最终经由同宿轨分岔点(HC)返回下支。因此, 后部的簇放电模式为经由“fold/homoclinic”滞后环的“Hopf/homoclinic”型簇放电。

树突型混合簇放电的轨线在 (g_{tot1}, h_1) 平面的双参数分岔如图 3(c) 所示, 图 3(d) 为图 3(c) 的局部放大图。图中包含两条分岔曲线, 分别为鞍结分岔曲线(红色实线 f) 和同宿轨分岔曲线(绿色实线 homo), 黑色实线为轨线在 (g_{tot1}, h_1) 平面上的投影。从图中可以看出, 在 g_{tot1} 缓慢增加的阶段, 全系统轨线在鞍结分岔曲线 f 和同宿轨分岔曲线 homo 之间来回穿过两次, 这表明前部存在两个短簇。随着 g_{tot1} 突然跳起, 后部的短簇出现。

当 $[\text{IP}_3]$ 增加至 $0.97 \mu\text{M}$ 时, 全系统的放电模式如图 4 所示。从图中可以观察到, 树突型混合簇放电前部短簇的数量由 2 个减少至 1 个。类似于 $[\text{IP}_3] = 0.95 \mu\text{M}$ 时的分析过程, 通过快慢分解和分岔分析来阐述树突型混合簇放电的产生机制。图 5(a), 图 5(b) 分别展示了树突型混合簇放电的前部和后部对应的单参数分岔分析。

对于前部, 系统轨线的静息态经由鞍结分岔点(F_1) 转变为放电态, 放电态又经由同宿轨分岔点(HC) 转变为静息态, 因此前部的簇放电模式为“fold/homoclinic”型簇放电。对于后部, 系统的轨线经由鞍结分岔点(F_1) 跃迁到上支, 轨线受到由超临界 Hopf 分岔产生的稳定极限环的吸引发生振荡, 最终放电态经由同宿轨分岔点(HC) 转变为静息态, 因此后部的簇放电模式为经由“fold/homoclinic”滞后环的“Hopf/homoclinic”型簇放电。

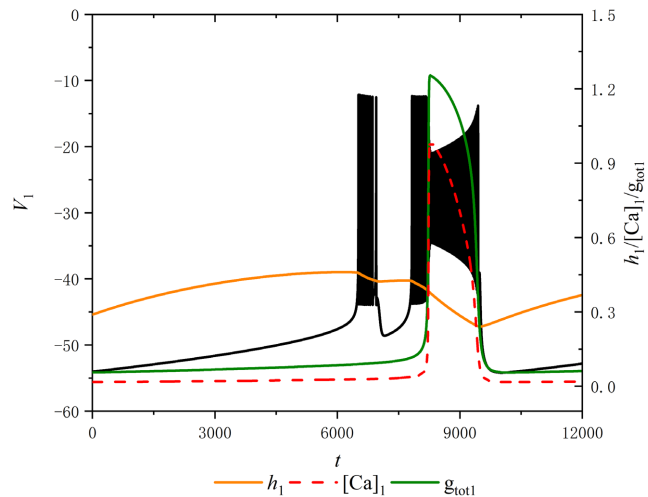
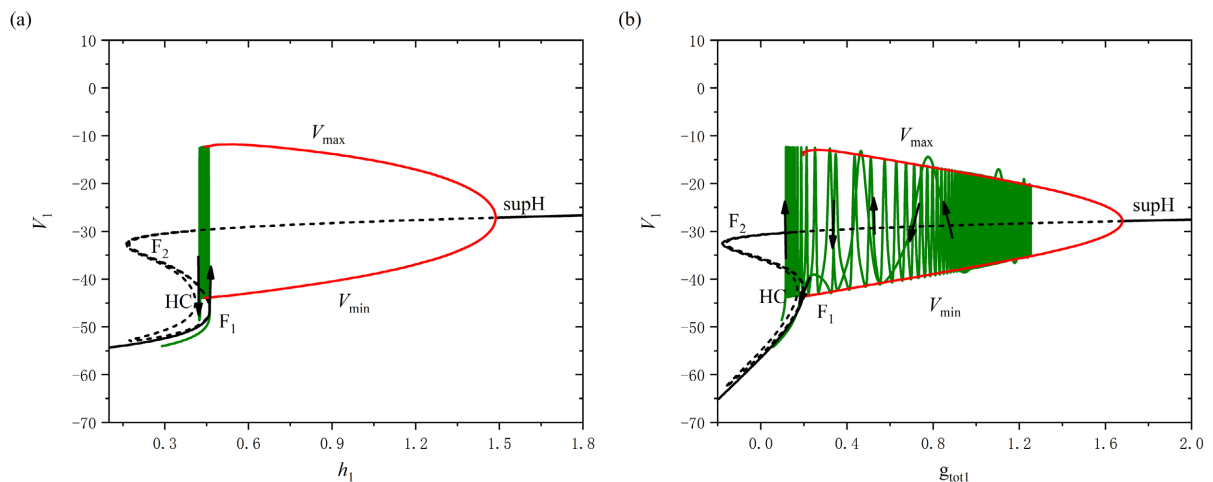


Figure 4. The firing pattern of system with $[\text{IP}_3] = 0.97 \mu\text{M}$

图 4. $[\text{IP}_3] = 0.97 \mu\text{M}$ 时的放电模式



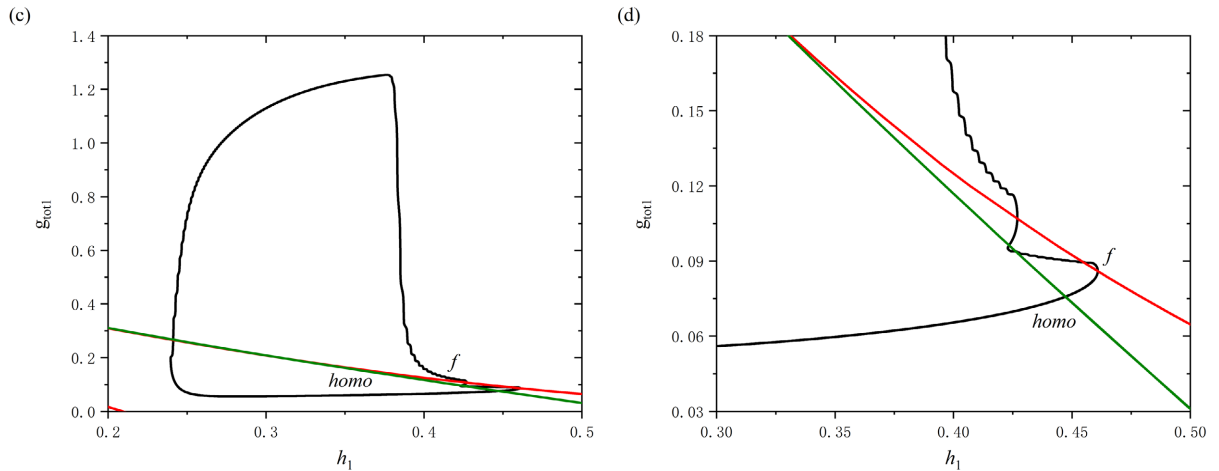


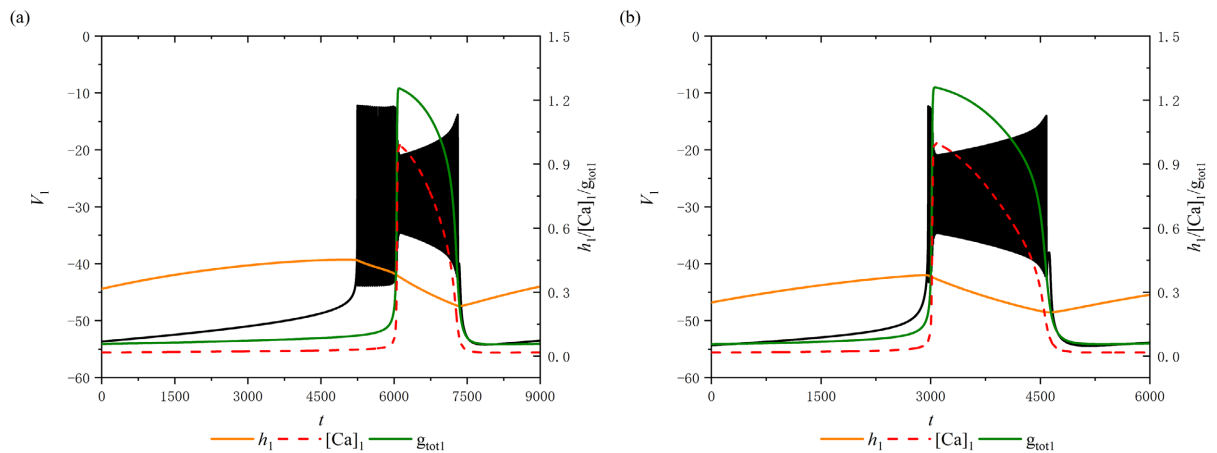
Figure 5. The dynamic analysis with $[IP_3] = 0.97 \mu\text{M}$. (a) One-parameter bifurcation analysis of the bursting in the first part; (b) One-parameter bifurcation analysis of the bursting in the second part; (c) Two-parameter bifurcation of the trajectory in the (g_{tot1}, h_1) plane for the mixed bursting; (d) Partial enlargement of (c)

图 5. $[IP_3] = 0.97 \mu\text{M}$ 时的动力学分析。(a) 前部的单参数分岔分析；(b) 后部的单参数分岔分析；(c) 混合簇放电的轨线在 (g_{tot1}, h_1) 平面的双参数分岔；(d) 双参数分岔图的局部放大

树突型混合簇放电的轨线在 (g_{tot1}, h_1) 平面的双参数分岔如图 5(c) 所示，图 5(d) 为图 5(c) 的局部放大图。在 g_{tot1} 跳起之前，全系统轨线仅在鞍结分岔曲线 f 和同宿轨分岔曲线 $homo$ 之间跃迁一次，这表明前部仅存在一个短簇。

当 $[IP_3]$ 增加至 $1 \mu\text{M}$ 时，树突型混合簇的放电模式发生变化，如图 6(a) 所示。此时，前部的短簇消失，并出现持续峰放电。然而，后部的放电模式保持不变，仍然是经由“fold/homoclinic”滞后环的“Hopf/homoclinic”型簇放电。将 $[IP_3]$ 继续增加至 $1.3 \mu\text{M}$ ，前部的持续峰放电消失，放电模式由混合簇放电变为树突簇放电，如图 6(b) 所示。此时，该树突簇为“fold/homoclinic”滞后环的“Hopf/homoclinic”型簇放电。

通过观察当参数 $[IP_3] = 1 \mu\text{M}$ 时系统轨线在 (g_{tot1}, h_1) 平面的双参数分岔图及其局部放大图(图 6(c)，图 6(d))，可以看到轨线围绕鞍结分岔曲线 f 进行振荡，这对应于前部的持续峰放电(图 6(a))。而图 6(c)，图 6(f) 展示了当参数 $[IP_3] = 1.3 \mu\text{M}$ 时的双参数分岔图及其局部放大图，可以观察到随着 g_{tot1} 增加，轨迹不再围绕鞍结分岔曲线 f 振荡，而是直接穿过鞍结分岔曲线 f 和同宿轨分岔曲线 $homo$ 。这说明放电模式由混合簇转变为树突簇。



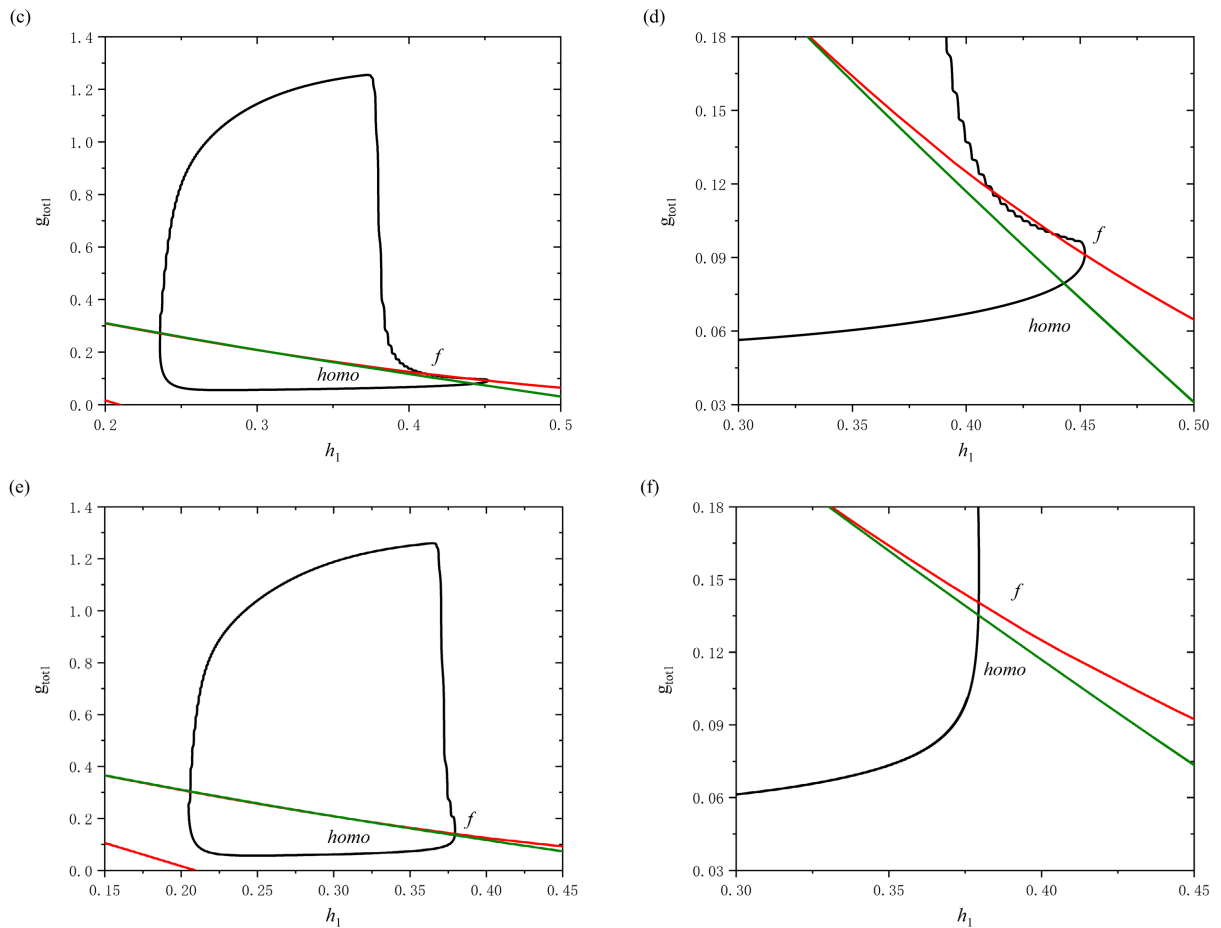


Figure 6. (a) The firing pattern of system with $[IP_3] = 1 \mu\text{M}$; (b) The firing pattern of system with $[IP_3] = 1.3 \mu\text{M}$; (c) Two-parameter bifurcation analysis with $[IP_3] = 1 \mu\text{M}$; (d) Partial enlargement of (c); (e) Two-parameter bifurcation analysis with $[IP_3] = 1.3 \mu\text{M}$; (f) Partial enlargement of (e)

图 6. (a) $[IP_3] = 1 \mu\text{M}$ 时放电模式; (b) $[IP_3] = 1.3 \mu\text{M}$ 时放电模式; (c) 当 $[IP_3] = 1 \mu\text{M}$ 时的双参数分岔分析; (d) 双参数分岔图的局部放大; (e) 当 $[IP_3] = 1.3 \mu\text{M}$ 时的双参数分岔分析; (f) 双参数分岔图的局部放大

双参数分岔分析表明, 如果全系统轨线在鞍结分岔曲线 f 和同宿轨分岔曲线 $homo$ 之间来回跃迁, 或者围绕鞍结分岔曲线 f 持续振荡时, 会产生树突型混合簇放电。同时, 全系统轨线在鞍结分岔曲线 f 和同宿轨分岔曲线 $homo$ 之间跃迁的次数, 与混合簇中前部短簇的数量相对应。

4. 总结

本文所探讨的是仅由树突子系统的钙振荡单独作用产生的一种特殊放电模式——树突型混合簇放电。之前研究[22]中发现了树突型混合簇放电现象, 而本文则是进一步探究了耦合 pre-Böttinger 复合体神经元模型中的树突型混合簇放电现象。根据文献[22]的思路, 可以说明本文中所有的混合簇放电都是树突型混合簇放电。具体的证明细节不再详述。

在耦合 pre-Böttinger 复合体神经元中, 本文主要研究三磷酸肌醇浓度 $[IP_3]$ 对树突型混合簇放电的影响, 并从动力学的角度揭示树突型混合簇放电模式的产生及其转迁机制。研究表明, 随着 $[IP_3]$ 的增加, 一个放电周期内短簇的数量逐渐减少。树突型混合簇放电的前部由多个相同的“fold/homoclinic”型簇放电变为单个“fold/homoclinic”型簇放电, 后部的放电模式保持经由“fold/homoclinic”滞后环的“Hopf/homoclinic”型簇放电不变。另一方面, 放电周期和持续时间都随着 $[IP_3]$ 的增加而减少, 最终混

合簇放电消失，放电模式由树突型混合簇放电转迁为树突簇放电。此外，通过双参数分岔分析，揭示了树突型混合簇放电的产生机制。如果轨线能够在鞍结分岔曲线和同宿轨分岔曲线之间来回跃迁，或者在鞍结分岔曲线周围持续振荡，那么全系统会呈现出树突型混合簇放电。树突型混合簇放电具有多样的动力学行为，进一步研究其产生和调控机制有助于全面了解神经元放电的动力学特性。

参考文献

- [1] Smith, J.C., Ellenberger, H.H., Ballanyi, K., Richter, D.W. and Feldman, J.L. (1991) Pre-Bötzinger Complex: A Brainstem Region That May Generate Respiratory Rhythm in Mammals. *Science*, **254**, 726-729. <https://doi.org/10.1126/science.1683005>
- [2] Rekling, J.C. and Feldman, J.L. (1998) Pre-Bötzinger Complex and Pacemaker Neurons: Hypothesized Site and Kernel for Respiratory Rhythm Generation. *Annual Review of Physiology*, **60**, 385-405. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.60.1.385>
- [3] Ramirez, J.M., Quellmalz, U.J. and Richter, D.W. (1996) Postnatal Changes in the Mammalian Respiratory Network as Revealed by the Transverse Brainstem Slice of Mice. *The Journal of Physiology*, **491**, 799-812. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021258>
- [4] Smith, J.C., Butera, R.J., Koshiya, N., Del Negro, C., Wilson, C.G. and Johnson, S.M. (2000) Respiratory Rhythm Generation in Neonatal and Adult Mammals: The Hybrid Pacemaker-Network Model. *Respiration Physiology*, **122**, 131-147. [https://doi.org/10.1016/S0034-5687\(00\)00155-9](https://doi.org/10.1016/S0034-5687(00)00155-9)
- [5] Rubin, J.E., Shevtsova, N.A., Ermentrout, G.B., Smith, J.C. and Rybak, I.A. (2009) Multiple Rhythmic States in a Model of the Respiratory Central Pattern Generator. *Journal of Neurophysiology*, **101**, 2146-2165. <https://doi.org/10.1152/jn.90958.2008>
- [6] Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F. (1952) A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve. *The Journal of Physiology*, **117**, 500-544. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>
- [7] Butera Jr., R.J., Rinzel, J. and Smith, J.C. (1999) Models of Respiratory Rhythm Generation in the Pre-Bötzinger Complex. I. Bursting Pacemaker Neurons. *Journal of Neurophysiology*, **82**, 382-397. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.1.382>
- [8] Buter, Jr., R.J., Rinzel, J. and Smith, J.C. (1999) Models of Respiratory Rhythm Generation in the Pre-Bötzinger Complex. II. Populations of Coupled Pacemaker Neurons. *Journal of Neurophysiology*, **82**, 398-415. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.1.398>
- [9] Toporikova, N. and Butera, R.J. (2011) Two Types of Independent Bursting Mechanisms in Inspiratory Neurons: An Integrative Model. *Journal of Computational Neuroscience*, **30**, 515-528. <https://doi.org/10.1007/s10827-010-0274-z>
- [10] Dunmyre, J.R., Del Negro, C.A. and Rubin, J.E. (2011) Interactions of Persistent Sodium and Calcium-Activated Non-specific Cationic Currents Yield Dynamically Distinct Bursting Regimes in a Model of Respiratory Neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, **31**, 305-328. <https://doi.org/10.1007/s10827-010-0311-y>
- [11] Park, C. and Rubin, J.E. (2013) Cooperation of Intrinsic Bursting and Calcium Oscillations Underlying Activity Patterns of Model Pre-Bötzinger Complex Neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, **34**, 345-366. <https://doi.org/10.1007/s10827-012-0425-5>
- [12] Rinzel, J. (1985) Excitation Dynamics: Insights from Simplified Membrane Models. *Federation Proceedings*, **44**, 2944-2946.
- [13] Rubin, J.E. (2006) Bursting Induced by Excitatory Synaptic Coupling in Nonidentical Conditional Relaxation Oscillators or Square-Wave Bursters. *Physical Review E*, **74**, Article ID: 021917. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.74.021917>
- [14] Best, J., Borisyuk, A., Rubin, J.E., Terman, D.H. and Wechselberger, M. (2005) The Dynamic Range of Bursting in a Model Respiratory Pacemaker Network. *Siam Journal on Applied Dynamical Systems*, **4**, 1107-1139. <https://doi.org/10.1137/050625540>
- [15] Izhikevich, E.M. (2000) Neural Excitability, Spiking and Bursting. *International Journal of Bifurcation & Chaos in Applied Sciences & Engineering*, **10**, 1171-1266. <https://doi.org/10.1142/S0218127400000840>
- [16] Del Negro, C.A., Hayes, J.A. and Rekling, J.C. (2011) Dendritic Calcium Activity Precedes Inspiratory Bursts in Pre-Bötzinger Complex Neurons. *The Journal of Neuroscience*, **31**, 1017-1022. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4731-10.2011>
- [17] Wang, Y. and Rubin, J.E. (2016) Multiple Timescale Mixed Bursting Dynamics in a Respiratory Neuron Model. *Journal*

-
- of Computational Neuroscience*, **41**, 245-268. <https://doi.org/10.1007/s10827-016-0616-6>
- [18] Lü, Z.S., Chen, L.N. and Duan, L.X. (2019) Bifurcation Analysis of Mixed Bursting in the Pre-Bötzinger Complex. *Applied Mathematical Modelling*, **67**, 234-251. <https://doi.org/10.1016/j.apm.2018.10.031>
- [19] Wang, Z., Duan, L. and Cao, Q. (2018) Multi-Stability Involved Mixed Bursting within the Coupled Pre-Bötzinger Complex Neurons. *Chinese Physics B*, **27**, Article ID: 070502. <https://doi.org/10.1088/1674-1056/27/7/070502>
- [20] Toporikova, N., Chevalier, M. and Thoby-Brisson, M. (2015) Sigh and Eupnea Rhythmogenesis Involve Distinct Interconnected Subpopulations: A Combined Computational and Experimental Study. *ENeuro*, **2**, ENEURO.0074-14. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0074-14.2015>
- [21] Wang, Y. and Rubin, J.E. (2020) Complex Bursting Dynamics in an Embryonic Respiratory Neuron Model. *Chaos*, **30**, Article ID: 043127. <https://doi.org/10.1063/1.5138993>
- [22] Revill, A.L., Katzell, A., Negro, C.A.D., Milsom, W.K. and Funk, G.D. (2021) KCNQ Current Contributes to Inspiratory Burst Termination in the Pre-Bötzinger Complex of Neonatal Rats *in Vitro*. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article 626470. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.626470>
- [23] Lü, Z., Liu, M. and Duan, L. (2021) Dynamical Analysis of Dendritic Mixed Bursting within the Pre-Bötzinger Complex. *Nonlinear Dynamisc*, **103**, 897-912. <https://doi.org/10.1007/s11071-020-06097-1>
- [24] Ma, K., Gu, H. and Zhao, Z. (2021) Fast-Slow Variable Dissection with Two Slow Variables: A Case Study on Bifurcations Underlying Bursting for Seizure and Spreading Depression. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, **31**, Article ID: 2150096. <https://doi.org/10.1142/S0218127421500966>
- [25] Li, Y., Gu, H., Jia, Y. and Ma, K. (2021) Fast-Slow Variable Dissection with Two Slow Variables Related to Calcium Concentrations: A Case Study to Bursting in a Neural Pacemaker Model. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-567072/v1>
- [26] Liang, Y., Lu, B. and Gu, H. (2022) Analysis to Dynamics of Complex Electrical Activities in Wilson Model of Brain Neocortical Neuron Using Fast-Slow Variable Dissection with Two Slow Variables. *Acta Physica Sinica*, **71**, Article ID: 230502. <https://doi.org/10.7498/aps.71.20221416>

附录

Table A1. Parameter values in the theoretical model

表 A1. 理论模型中的参数值

参数	参数值	参数	参数值	参数	参数值
C_m	21 μM	g_{Na}	5 nS	K_{CAN}	0.74 μM
V_{Na}	50 mV	g_{K}	28 nS	n_{CAN}	0.97
V_{K}	-85 mV	g_{L}	3 nS	f_i	0.000025 pL^{-1}
V_{L}	-58 mV	g_{NaP}	2.3 nS	A	0.001 $\mu\text{M}\cdot\text{S}^{-1}$
$V_{\text{syn-e}}$	0 mV	g_{CAN}	2.2 nS	K_a	0.4 μM
θ_m	-34 mV	$g_{\text{syn-e}}$	4 nS	K_d	0.4 μM
θ_n	-29 mV	σ_m	-5 mV	K_1	1 μM
θ_{mp}	-40 mV	σ_n	-4 mV	P_{IP_3}	31,000 $\text{pL}\cdot\text{S}^{-1}$
θ_h	-48 mV	σ_{mp}	-6 mV	L_{IP_3}	0.37 $\text{pL}\cdot\text{S}^{-1}$
θ_s	-10 mV	σ_h	5 mV	V_{SERCA}	400 $\text{aMol}\cdot\text{S}^{-1}$
τ_n	10 ms	σ_s	-5 mV	K_{SERCA}	0.2 μM
τ_h	10,000 ms	σ	0.185	$[\text{Ca}]_{\text{Tot}}$	1.25 μM
τ_s	5 ms	α_s	0.2 ms^{-1}		