

结状神经节神经元离子通道和受体参与血压调节的研究进展

霍立芳¹, 贾占峰², 张 炜^{1*}

(1. 河北医科大学中西医结合研究所, 河北 石家庄 050017;
2. 河北医科大学, 新药药理和毒理重点实验室, 河北 石家庄 050017)

摘要: 高血压是心血管疾病中最常见的疾病, 近年来研究发现, 压力感受器传入活动减少可能是高血压最主要的诱发因素。压力感受器初级传入神经的胞体位于结状神经节 (nodose ganglion, NG), NG 中的离子通道和受体会影响压力感受器敏感性以及神经元的兴奋性进而影响血压调节。本文重点就 NG 神经元中的离子通道、受体和其他蛋白分子通过调节压力感受器反射敏感性进而影响血压的研究进展进行综述。

关键词: 结状神经节; 离子通道; 受体; 压力感受器反射; 高血压

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2020)07-1364-09

Research progress on ion channels and receptors in nodose ganglion neurons involved in blood pressure regulation

HUO Li-fang¹, JIA Zhan-feng², ZHANG Wei^{1*}

(1. Institute of Chinese Integrative Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China;
2. The Key Laboratory of New Drug Pharmacology and Toxicology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

Abstract: Hypertension is the most common cardiovascular disease. In recent years, reduced baroreceptor activity has been suggested as a main cause of hypertension. The cell body of the primary afferent nerve of the baroreceptor is located in the nodose ganglion (NG). The ion channels and receptors in the NG can affect baroreceptor sensitivity and neuronal excitability, thus regulating blood pressure. This review focuses on recent research progress on ion channels, receptors and other proteins in NG neurons that are involved in modulating the sensitivity of the baroreceptor reflex to regulate blood pressure.

Key words: nodose ganglion; ion channel; receptor; baroreflex; hypertension

维持正常动脉血压对生命活动至关重要。血压异常升高或血压变异性增加会导致“目标器官”损伤, 例如血管内皮功能受损、心脏肥大、肾脏疾病和脑卒中等^[1]。除肾性高血压外, 大多数高血压的原因仍不清楚。但已知多种因素可作为诱因导致高血压发生, 如遗传因素、精神紧张和高盐饮食等。另外, 动脉血压调

节障碍也可导致高血压发生。

动脉压力感受器反射在动脉血压调节和维持血压稳态方面至关重要。血压下降, 通过压力感受器反射会加快心率、增大心脏收缩力和收缩血管, 从而增加心脏泵血、增大外周阻力和升高血压。相反, 血压升高会引起相反的反射效应^[2]。动脉压力感受器神经元是动脉压力感受器反射弧的主要成分, 其胞体包括位于结状神经节 (nodose ganglion, NG) 的主动脉弓压力感受器神经元和位于岩状神经节 (petrosal ganglia, PG) 的颈动脉窦压力感受器神经元。主动脉弓和颈动脉窦压力感受器神经元的感觉神经末梢分别位于右锁骨下动脉、主动脉弓和颈动脉窦^[3,4]。与颈动脉窦神经不同,

收稿日期: 2020-05-30; 修回日期: 2020-06-19.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81872848); 科技部重大新药创制项目 (2018ZX09711001-004-003); 京津冀基础研究项目 (H2018206641); 河北省三三三人才项目 (A201701010068).

*通讯作者 Tel: 86-311-86266222, E-mail: weizhang@hebmh.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0877

支配主动脉弓的主动脉神经(亦称减压神经)仅包含压力感受器传入纤维,所以NG中主动脉压力感受器神经元更利于研究^[5-7]。

NG神经元是支配心血管、呼吸、胃肠道和其他内脏器官的感觉神经元,是副交感神经的主要传入途径,负责向中枢传递血压变化、心肺扩张、营养分子刺激和血氧变化等信息^[8]。NG神经元中有多种离子通道和受体的表达,对神经递质、炎症和神经营养因子等因素均有反应。这些离子通道和受体参与NG神经元对内脏器官的生理性调节。本文重点就NG神经元中的离子通道、受体和其他蛋白分子通过调节压力感受器反射敏感性进而影响血压的研究进展进行综述。

1 NG中的机械敏感离子通道与压力感受器反射

NG压力感受器神经元的末梢在主动脉弓的血管壁内分支成纤细的纤维。此处的血管壁因含有的胶原蛋白很少(胶原蛋白会增加血管的弹性),因此根据拉普拉斯定律,即使是非常小的压力变化也会引起此处血管壁张力的巨大变化。动脉压力感受器反射过程中压力感受器将血管壁的机械牵张刺激转化为电信号,通过传入神经将其传递到心血管中枢。血管牵张刺激这种机械信号如何转化为神经传递的电信号是压力感受器反射启动的关键,所以,阐明压力感受器的实质是什么至关重要。研究认为,压力感受器最可能是机械敏感的离子通道^[9]。前期研究也证实,压力感受器神经元具有机械敏感特性,当给予负压刺激时会产生机械敏感电流并随负压增大而增大;此电流可以被钆(机械敏感离子通道非特异性阻滞剂)阻断,所以认为机械敏感通道作为压力感受器参与主动脉弓机械转导过程^[10]。本节主要就几种具有机械敏感特性的离子通道可作为压力感受器来调节血压进行介绍。

1.1 上皮钠通道 上皮细胞钠通道(epithelial sodium channel, ENaC)是Degenrin/ENaC超家族中的一个亚家族^[11-13],含有3个亚型(α -ENaC、 β -ENaC和 γ -ENaC),存在于多种组织,包括:下丘脑、脑干、颈动脉体、心脏、主动脉压力感受器和肾小管上皮细胞等^[14-16]。ENaC在血压调节中起重要作用,可通过控制肾脏内盐和水的重吸收而调节血压^[13,17]。除了作为 Na^+ 转运体外,ENaC还作为非上皮细胞的机械传感器。遗传学研究表明,ENaC通道可能是机械感觉神经元的机械敏感通道^[12]。当细胞受到膜拉伸刺激时,在表达ENaC通道的细胞中会记录到一种对阿米洛利敏感的 Na^+ 电流^[18]。有研究表明,ENaC是一个机械敏感通道,在机械敏感细胞中介导机械感觉^[19]。此外,有研究认为,ENaC可能在心血管系统中作为机械感受器和化学感受器而调节血压^[17,18,20]。

有研究者在慢性心力衰竭动物模型中观察到动脉压力感受器反射敏感性减弱,认为是其动脉压力感受器反射弧自主神经活性发生改变所致^[21-23]。Li等^[24]研究发现,在慢性心力衰竭模型大鼠的NG神经元和神经末梢中 β -ENaC和 γ -ENaC表达明显下调,并且ENaC电流减小。另外,药物诱发的高血压模型动物的减压神经(ADN)活性下降,因此认为ENaC可能作为动脉压力感受器发挥作用,其表达下调导致压力感受器反射敏感性受损。同样,Drummond等^[25]在正常动物发现 β -ENaC和 γ -ENaC在颈动脉窦和主动脉弓压力感受器神经元及神经末梢均有表达,使用ENaC特异性阻断剂阿米洛利可以阻断压力感受器神经元对机械刺激的反应。因此,上述研究认为ENaC可能作为哺乳动物压力感受器而调节血压^[17]。

ENaC通道目前已经作为治疗轻中度高血压的靶点,其抑制剂阿米洛利全身用药通过干扰远端肾小管和集合管中的ENaC通道来发挥利尿和抗高血压作用^[26]。然而,目前研究未发现ENaC通道的特异性激动剂,但是有些药物会增加ENaC的表达如雌孕激素和 β 受体激动剂等^[27]。所以NG局部使用雌孕激素和 β 受体激动剂等来增加ENaC的表达可能会起到抗高血压的作用^[27]。

1.2 酸敏感通道 酸敏感通道(acid-sensing ion channels, ASICs)是在大鼠和人脑中发现的新的Degenrin/ENaC超家族的亚家族^[28,29],被指定为酸敏感通道亚家族^[30]。ASICs含有4个亚型(ASIC1、ASIC2、ASIC3和ASIC4),表现出不同的酸敏感性。ASICs除了对酸敏感外,还可能与机械转导有关,因为其在秀丽线虫(*C. elegans*)的系统发育同系物(MEC亚基)对触觉感知至关重要,研究发现ASICs在外周的机械敏感神经元和痛觉神经元中表达并发挥不同的作用^[31-33]。

有研究发现,ASIC1、ASIC2和ASIC3在小鼠NG神经元和主动脉弓神经末梢中均有表达,且ASIC2b表达量最高^[34,35]。ASIC2敲除小鼠的压力感受器神经元机械刺激所致去极化作用减弱,而ASIC2过表达小鼠的神经元机械刺激所致去极化作用增强,说明ASIC2是压力感受器神经元正常机械转导所必需的,并提示它可能是压力感受器神经元压力传感通道^[35]。此外,研究者使用苯肾上腺素(phenylephrine, PE)诱发压力感受器反射结果显示,ASIC2敲除后削弱压力感受器反射敏感性^[35],ASIC2敲除小鼠血压和心率明显高于正常小鼠。然而,ASIC2在外源表达系统中不能被机械刺激激活,并且小鼠的背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元中敲除ASIC2和ASIC3后,其机械敏感电流与野生型小鼠无差异^[36]。所以,ASIC2

可能在压力感受器机械转导过程中不直接发挥作用,而可能通过影响其他机械敏感通道活性来调节压力感受器反射敏感性进而影响血压^[29,37]。

目前,关于 ASICs 的特异性激动剂报道较少, nocistatin 是一种内源性神经肽,是 ASICs 的直接激动剂^[38],所以研究者推测直接局部 NG 应用 nocistatin 可能会起到抗高血压作用。

1.3 瞬时受体电位通道 瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 通道是非选择性阳离子通道超家族^[39,40]。此类通道在进化上非常保守,电压依赖性较弱。TRP 通道在多种组织细胞中表达,并可接受多种刺激,包括光、温度、酸度和渗透压等。TRP 通道超家族包括 TRPC (1~7)、TRPV (1~6)、TRPM (1~8)、TRPA、TRPN、TRPP 和 TRPML 几个亚家族。各亚家族内的亚基可以形成异多聚体,影响通道的电生理特性。

多个 TRP 通道与机械转导有关^[41],例如,TRPV 及其同系物可调节秀丽线虫 (*C. elegans*)、果蝇 (*Drosophila*) 以及哺乳动物的渗透压和机械感觉。哺乳动物 TRPV1 在肠和膀胱的特定类型感觉传入神经的机械感觉转导中发挥重要的作用^[42,43]; TRPV4 可被低渗透压、剪切应力和酸性 pH 激活,并在机械感受性传入神经元中表达^[41,44-47]; TRPV2 也可被细胞膨胀和膜拉伸激活^[48]; TRPA1 和 TRPC1 分别是脊椎动物毛细胞和非洲爪蟾卵母细胞中机械转导通道的重要组成成分^[49,50]。因此,这几种 TRP 通道可能是参与压力感受器机电转导的主要候选成分。

TRPV1 和多种 TRPC 通道 (TRPC1 和 TRPC3~7) 在大鼠 NG 感觉神经元中均有表达^[51-53]。TRPV1 在压力感受器传入通路中均存在表达,包括主动脉弓神经末梢、NG 神经元和孤束核 (nucleus of solitary tract, NTS) 的传入神经^[54]。使用树脂毒素 (resiniferatoxin, RTX, TRPV1 特异性抑制剂) 抑制 NG 中的 TRPV1 后,PE 诱导的压力感受器反射效应减弱,因此 TRPV1 在压力感受器反射调节和维持心血管稳态中发挥重要功能^[54]。

TRPC5 在 NG 神经元有丰富表达^[55],Lau 等^[53]利用膜片钳技术证明 TRPC5 可以被牵张刺激、低渗透压所激活。TRPC5 在动脉压力感受器神经元细胞膜上表达丰富,敲低或者条件性敲除 NG 中的 TRPC5 会使压力感受器反射功能受损,血压波动变大;血压整体升高。所以,TRPC5 可能作为压力感受器调节血压。然而,Thakore 等^[56]对此提出质疑,他们研究发现,TRPC5 敲除小鼠与野生型小鼠的昼夜节律都是正常的;TRPC5 敲除小鼠的血压和血压变异性与野生型小鼠相当,活动水平也相似。另外,Lau 等^[53]基于镧离子存

在时单通道结果认为 TRPC5 通道是由生理机械力激活,但是由于镧离子是 TRPC5 通道活性的非生理增强子,所以 Thakore 等^[56]认为 TRPC5 是否在生理条件下被激活仍然未知;因为他们在镧离子不存在的情况下,通过在细胞外给予低渗或在细胞内施予正压的方法测量全细胞电流的机械依赖性发现,这两种情况都没有引起机械力变化,也没有表明与体内压力感受器感受到的机械力有相关性。除此之外,感应电流并不具有 TRPC5 通道特有的电流电压关系,并且内向电流也没有受到 TRPC5 敲除的影响。所以,Thakore 等^[56]认为 TRPC5 在心血管调节中的作用以及 TRPC5 通道可以被生理机械力激活仍需进一步研究。

TRPV1 通道激动剂辣椒素、吴茱萸碱、大麻素样物质和花生四烯酸代谢产物等通过促进 NO 释放、促进舒血管活性肽 (降钙素基因相关肽, CGRP) 释放、调节血管重构、抑制血管平滑肌增生、舒张血管来发挥抗高血压作用^[57-59]。然而,通过该通道的抗高血压作用需全身用药,其不良反应较大,如长期大量服用辣椒素会导致消化道溃疡等^[60]。但如果能够局部 (NG 周围) 应用 TRPV1 激动剂增加压力感受器反射敏感性,进而发挥其抗高血压作用,对于高血压等疾病的治疗意义深远。

关于 TRPC5 与高血压调控的研究较少,目前没有发现 TRPC5 的特异性激动剂。研究 TRPC5 特异性激动剂并局部 NG 应用可能为高血压药物开发提供新的思路。

1.4 Piezo 机械门控通道 Piezo 机械门控离子通道在 2010 年由 Patapoutian 实验室 Coste 等^[61]发现并克隆,包括 Piezo1 和 Piezo2 两成员。Piezo 在进化上非常保守,在植物、动物和原核生物中均有表达^[61]。Piezo1 主要在肺、膀胱、皮肤和血管内皮细胞等组织高表达^[61,62];而 Piezo2 则在三叉神经节 (trigeminal ganglia, TG)、NG、DRG、皮肤默克尔细胞和肺神经上皮细胞等部位表达丰富^[61,63-66]。Piezo 通道作为非选择性阳离子通道,可直接被机械力激活,并具有快速激活和失活动力学多变的动力学特性^[61,67]。Piezo 通道蛋白已被证明在多种机械转导过程中至关重要。如 Piezo1 主要感受血流相关剪应力、感受尿流量和膀胱膨胀、调节细胞体积、调节细胞迁移以及细胞分化等^[68-70]; Piezo2 主要介导低阈值触觉、感受肺扩张、感受主动脉血管压力以及调节胚胎干细胞分化、成熟为低阈值触觉神经元等^[65,67,71-73]。

Piezo1 和 Piezo2 作为唯一公认的哺乳动物机械敏感通道,在多种生命活动中发挥重要的作用。最近 Zeng 等^[65]研究发现, Piezo1 和 Piezo2 在小鼠 NG 压力

感受器神经元及其神经末梢存在表达。同时敲除 Phox2b 阳性神经元中的 Piezo1 和 Piezo2 使小鼠压力感受器反射敏感性受损, 血压波动变大以及血压升高。但是, 单独敲除 Piezo1 或 Piezo2 不会引起上述变化^[65]。另外, 光遗传技术激活小鼠 Piezo2 阳性的压力感受器神经元可启动压力感受器反射使血压下降和心率减慢^[65]。因此, Piezo1 和 Piezo2 共同作为小鼠压力感受器而调节血压^[65]。但是由于 Phox2b 阳性神经元不完全是特定的压力感受器神经元, 所以不能排除其他非压力感受器 Phox2b 阳性神经元对血压的影响^[74]。虽然 Piezo1 和 Piezo2 不能完全满足压力感受器的标准, 但是目前的证据已经证明 Piezo1 和 Piezo2 可能就是小鼠的压力感受器, 其缺失会导致小鼠压力感受器功能受损, 血压调节异常^[19,65,74-77]。Piezo1 和 Piezo2 在人、大鼠和小鼠等物种中的表达可能不完全相同, 因此, 在大鼠甚至人类, Piezo1 和 Piezo2 的作用可能不同于小鼠, 仍需进一步研究。综上所述, Piezo 机械门控通道可能作为压力感受器调节压力感受器反射敏感性, 从而影响血压。

目前研究发现两种 Piezo1 的激动剂 Yoda1 和 Jedi1, 但是对其抗高血压作用目前尚无观察和测试。由于 Piezo1 在肿瘤发生发展以及动脉粥样硬化等炎性血管疾病中起促进作用^[78,79], 所以其激动剂的应用需要慎重考虑。目前, 还没有发现 Piezo2 的特异性激动剂。由于全身应用有很大风险以及严重的不良反应, 考虑 NG 局部应用通过调节压力感受器反射而降压, 不失为一种安全、有效的策略, 值得尝试。

2 其他离子通道与压力感受器反射

压力感受器神经元对血管牵张刺激信号的机电转换及传入机制是复杂的, 尚未被完全理解。将动脉壁牵张刺激转换为电信号后传入基本心血管中枢 NTS, 不仅需要机械转导功能, 还需要动作电位的产生和传导(由电压门控离子通道调节的细胞膜兴奋性所决定), 所以影响压力感受器神经元兴奋性的离子通道可能会影响压力反射敏感性, 从而调节血压。本节主要介绍影响压力感受器神经元兴奋性, 进而影响压力反射敏感性而调节血压的离子通道。

2.1 电压门控钠通道 电压门控钠通道(voltage-gated sodium channels, VGSCs) 共有 10 个亚型, 即 $\text{Na}_v1.1\sim 1.9$ 和 Na_vX , 决定细胞的兴奋性。钠通道的结构和功能异常会导致一系列与神经、肌肉和心血管相关的疾病。VGSCs 负责可兴奋细胞动作电位的启动和传导, 包括压力感受器神经元^[80,81]。 $\text{Na}_v1.7$ (TTX-s)、 $\text{Na}_v1.8$ (TTX-r) 和 $\text{Na}_v1.9$ (TTX-r) 在初级感觉神经元如 NG 神经元中丰富表达, VGSCs 表达下调会降低压力感受器

神经元的兴奋性, 从而损害压力感受器反射敏感性^[82,83]。NG 局部注射钠通道激动剂海葵毒素(ATX II), 可显著改善慢性心力衰竭大鼠的压力感受器反射敏感性。使用 shRNA 选择性敲低 NG 神经元 $\text{Na}_v1.7$ 可显著抑制其兴奋性, 影响压力感受器反射敏感性进而升高血压^[22,84]。因此, VGSCs 可通过调节压力感受器神经元兴奋性, 影响压力感受器反射敏感性, 进而调节血压。VGSCs 激动剂大都是神经毒素, 所以目前未使用其激动剂治疗相关疾病。

2.2 超极化激活的环核苷酸门控通道 超极化激活的环核苷酸门控通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel, HCN) 广泛分布于脑、心脏、胃肠道和外周神经系统等组织细胞, 在哺乳动物中含有 4 种 HCN 通道亚型(HCN1~HCN4)。HCN 具有超极化激活、受 cAMP 调控的特性。研究发现, HCN 在大鼠迷走传入神经元中有丰富的表达, 并在调节 NG 神经元细胞兴奋性方面起重要作用^[85-87]。使用 HCN 抑制剂抑制 NG 神经元 HCN 通道活性, 可显著降低 NG 传入神经元产生动作电位的刺激阈值, 即增加 NG 传入神经元兴奋性^[85,88]。另外, 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 可以增加 HCN 在 NG 的表达, 使 HCN 电流增大, 引起 NG 神经元兴奋性降低从而使动脉压力感受器反射敏感性降低^[88]。综上所述, HCN 通过影响 NG 压力感受器神经元兴奋性来影响压力感受器反射敏感性, 进而影响血压的调节。

目前研究发现很多 HCN 通道抑制剂, 如法利帕米^[89]和扎替雷定^[90]等通过与 HCN 通道胞内侧某一位点结合从而抑制其电流; 辣椒平 (TRPV1 通道抑制剂)^[91]、CP-339,818 (电压门控钾通道抑制剂)^[92]、布比卡因和利多卡因等局麻药^[93]均可抑制 HCN 电流, 但是其抑制机制尚不清楚。由于 HCN 通道在组织中分布广泛, 参与许多生理功能, 因此, 以 HCN 通道为靶点, 应用其抑制剂来治疗相关疾病就不可避免地产生不良反应, 如心动过缓和神经兴奋性抑制等。如果能够局部 NG 应用 HCN 抑制剂, 增加 NG 传入神经元兴奋性, 对于治疗高血压等疾病其意义深远, 但其不良反应仍需进一步验证。

3 受体和其他蛋白与压力感受器反射

NG 是初级感觉传入神经元, 除了离子通道外, 还有一些受体和其他蛋白分子可通过影响离子通道活性或传入神经活性而影响压力感受器反射敏感性, 进而调节血压。

3.1 瘦素受体 瘦素可以直接调节迷走神经的传入活性, 机体很多系统和器官受迷走神经支配, 如循环系统、消化系统及呼吸系统等^[94]。迷走神经属于混合神经, 其传入神经纤维的细胞体位于 NG 中, 投射至

NTS^[95-97]。Leon Mercado 等^[98]发现啮齿类动物 NG 中含有瘦素敏感细胞, NG 中主要富集短型瘦素受体, 在血管紧张素 II 1a 型受体阳性的压力感受器神经元中有少量表达。故瘦素可能通过作用于短型瘦素受体直接使压力感受器沉默, 抑制迷走神经传入活动, 从而导致血压升高。另外, 有研究发现瘦素可能通过交感神经系统、肾素-血管紧张素系统和促进血管内皮细胞增生等多种途径来间接影响血压。随着对瘦素作用机制研究的深入, 可将瘦素作为高血压治疗靶点, 必将对高血压的预防和治疗提供新的思路。

3.2 血管紧张素 II 1 型受体 Ang II 是一种重要的内源性肽, 在维持血管张力和体液平衡等方面发挥重要作用, 通常通过作用于细胞膜上的 AT1 受体 (angiotensin type 1 receptor, AT1 receptor) 发挥其作用^[99]。一项放射自显影研究发现, 在 NG 神经元的胞体中存在高密度的 AT1 受体结合位点, 即 AT1 受体在 NG 中高表达^[100]。另外, NG 局部注射 Ang II 可使压力感受器反射敏感性降低^[101]; 慢性心力衰竭模型大鼠 NG 中 Ang II 浓度增加, AT1 受体表达增加, 压力感受器反射敏感性受损。当在 NG 中注射 AT1 受体抑制剂后, 压力感受器反射敏感性得以恢复^[5,101]。所以 Ang II 和 AT1 会抑制压力感受器反射敏感性, 进而影响血压的调节, 其机制可能与下调压力感受器的表达或改变压力感受器神经元兴奋性有关。

AT1 受体拮抗剂是一线抗高血压药物 (氯沙坦、缬沙坦和坎地沙坦等), 通过与 AT1 受体相互作用阻断 Ang II 与受体结合, 从而使 Ang II 收缩血管与刺激肾上腺素释放醛固酮的作用受到抑制, 导致血压降低。但是通过抑制 NG 中的 AT1 受体而增强压力感受器反射活性而降压的机制也可能参与其中。

3.3 前列环素 前列环素 (prostacyclin, PGI₂) 是血管内皮细胞膜磷脂/花生四烯酸代谢产生的前列腺素类物质, 具有强大的扩血管作用和抗血小板聚集作用。有研究发现, PGI₂ 通过抑制 NG 神经元 Ca²⁺ 激活 K⁺ 通道, 增加 NG 压力感受器神经元动作电位发放频率, 即增加了压力感受器传入神经纤维的活性。因此, 抑制 NG 中 PGI₂ 的合成和释放可减弱压力感受器活性; 相反, 外源性给予 PGI₂ 可增加压力感受器活性^[102]。

PGI₂ 可以由 NG 神经元内源性产生和释放, 这是一个自分泌反馈过程, 是压力感受器活性的重要调节者^[103]。研究发现, 当动脉血压持续升高时, NG 感觉神经元会产生数量很大的 PGI₂, 进而增加压力感受器神经元的活性, 使血压降低; 相反, 如果不能生成足够的 PGI₂ 会导致压力感受器敏感性受损, 使血压维持在较高水平; 所以 PGI₂ 是压力感受器神经活动的重要自分泌调节因子^[104]。

PGI₂ 具有抗血小板聚集和舒张血管的作用, 主要用于防治血栓的形成。然而在某些药物全身应用抗高血压的机制中, 释放 PGI₂ 而舒张血管起重要作用, 但是, 释放 PGI₂ 而增强 NG 压力感受器反射活性而降压的机制也不能排除。

3.4 神经肽 Y 神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 是 1982 年发现的一种在中枢神经系统和周围神经系统中广泛表达的神经递质。通过结合不同的受体, NPY 在食物摄入、代谢紊乱和心血管调节中具有广泛的生理功能^[105]。在外周系统, NPY 通过与 I 型 NPY 受体 (Y1Rs) 结合来激活肾上腺素并调节血管收缩引起升压反应; 而在中枢系统, 这些作用通常是抗高血压的作用^[105,106]。另一方面, II 型 NPY 受体 (Y2Rs) 与 Y1Rs 完全不同, 主要分布在突触前神经元中, 并调节神经递质的释放^[107]。Y1Rs 和 Y2Rs 在 NTS、下丘脑室旁核 (paraventricular nucleus of hypothalamus, PVN) 以及 NG 压力感受器传入神经元中均有表达^[108]。有研究发现, Y1Rs 和 Y2Rs 在有髓 A-、Ah- 和无髓 C 型 NG 压力感受器神经元中介导不同的神经活性和 Ca²⁺ 的调节并参与外周血压的调节。在继发性高血压模型大鼠的 NG 中, Y1Rs 表达升高, 而 Y2Rs 表达降低, Y1Rs 介导血压升高而 Y2Rs 介导血压降低^[105]。两种受体在继发性高血压大鼠和 SHR 的 NTS 中均下调, 其通过使谷氨酸释放减少而减弱压力感受器反射敏感性, 从而使血压升高^[105]。所以 NPY 在 NG 压力感受器神经元和 NTS 中的表达变化, 可通过影响压力感受器反射活性, 进而影响血压的调节。

近年来, 关于 NPY 与高血压关系的研究很多, 如 NPY 可通过增加血管加压作用^[109] 以及促进血管平滑肌细胞增长等机制来升高血压^[110]; 另外研究发现, 高血压患者应激会引起 NPY 升高, 高血压患者或高血压动物模型血浆中 NPY 水平升高^[111]。所以, NPY 可能是一个独立的致高血压因子, 用于预测高血压, 作为高血压预后预测指标; 研究 NPY 受体拮抗药可能为高血压治疗开辟新的途径^[112]。由于高血压模型大鼠的 NG 中 Y1Rs 表达升高从而介导血压升高, 所以在 NG 中局部应用 Y1Rs 受体拮抗药可能是安全有效的选择。

4 结语

目前, 高血压患者在全球超过 10 亿人, 严重影响人类健康。虽然, 临床抗高血压药物治疗具有普遍效果, 但一些药物难治性高血压尚无有效治疗方法, 并且全身用药会带来许多不良反应。压力感受器反射在血压调节中至关重要, 通过影响压力感受器反射这一机制进行抗高血压治疗是对目前抗高血压药物治疗的有

益扩展。本文介绍的NG神经元中的离子通道、受体或蛋白分子可能成为治疗高血压的局部靶点, 这些靶点的激动剂或拮抗剂可能为高血压的药物开发提供新的方向。

作者贡献: 张炜指导文章的写作; 霍立芳、贾占峰参与文章撰写。全体作者都阅读并同意最终的文本。

利益冲突: 本研究与任何组织和个人均没有利益冲突。

References

- [1] Mancia G, Parati G. The role of blood pressure variability in end-organ damage [J]. *J Hypertens Suppl*, 2003, 21: S17-S23.
- [2] Wehrwein EA, Joyner MJ. Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system [J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 117: 89-102.
- [3] Benarroch EE. The arterial baroreflex: functional organization and involvement in neurologic disease [J]. *Neurology*, 2008, 71: 1733-1738.
- [4] Czachurski J, Lackner KJ, Ockert D, et al. Localization of neurones with baroreceptor input in the medial solitary nucleus by means of intracellular application of horseradish peroxidase in the cat [J]. *Neurosci Lett*, 1982, 28: 133-137.
- [5] Zhang D, Liu J, Zheng H, et al. Effect of angiotensin II on voltage-gated sodium currents in aortic baroreceptor neurons and arterial baroreflex sensitivity in heart failure rats [J]. *J Hypertens*, 2015, 33: 1401-1410.
- [6] Fan W, Reynolds PJ, Andresen MC. Baroreflex frequency-response characteristics to aortic depressor and carotid sinus nerve stimulation in rats [J]. *Am J Physiol*, 1996, 271: H2218-H2227.
- [7] Kobayashi M, Cheng ZB, Tanaka K, et al. Is the aortic depressor nerve involved in arterial chemoreflexes in rats? [J]. *J Auton Nerv Syst*, 1999, 78: 38-48.
- [8] Browning KN. Excitability of nodose ganglion cells and their role in vago-vagal reflex control of gastrointestinal function [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2003, 3: 613-617.
- [9] Ehmke H. The mechanotransduction of blood pressure [J]. *Science*, 2018, 362: 398-399.
- [10] Kraske S, Cunningham JT, Hajduczuk G, et al. Mechanosensitive ion channels in putative aortic baroreceptor neurons [J]. *Am J Physiol*, 1998, 275: H1497-H1501.
- [11] Ben-Shahar Y. Sensory functions for degenerin/epithelial sodium channels (DEG/ENaC) [J]. *Adv Genet*, 2011, 76: 1-26.
- [12] Corey DP, Garcia-Anoveros J. Mechanosensation and the DEG/ENaC ion channels [J]. *Science*, 1996, 273: 323-324.
- [13] Kellenberger S, Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure [J]. *Physiol Rev*, 2002, 82: 735-767.
- [14] Amin MS, Wang HW, Reza E, et al. Distribution of epithelial sodium channels and mineralocorticoid receptors in cardiovascular regulatory centers in rat brain [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 289: R1787-R1797.
- [15] Drummond HA, Welsh MJ, Abboud FM. ENaC subunits are molecular components of the arterial baroreceptor complex [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 940: 42-47.
- [16] Ramkumar N, Stuart D, Mironova E, et al. Renal tubular epithelial cell prorenin receptor regulates blood pressure and sodium transport [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 311: F186-F194.
- [17] Drummond HA, Jernigan NL, Grifoni SC. Sensing tension: epithelial sodium channel/acid-sensing ion channel proteins in cardiovascular homeostasis [J]. *Hypertension*, 2008, 51: 1265-1271.
- [18] Fronius M, Clauss WG. Mechano-sensitivity of ENaC: may the (shear) force be with you [J]. *Pflugers Arch*, 2008, 455: 775-785.
- [19] Drummond HA, Gebremedhin D, Harder DR. Degenerin/epithelial Na⁺ channel proteins: components of a vascular mechanosensor [J]. *Hypertension*, 2004, 44: 643-648.
- [20] Snitsarev V, Whiteis CA, Abboud FM, et al. Mechanosensory transduction of vagal and baroreceptor afferents revealed by study of isolated nodose neurons in culture [J]. *Auton Neurosci*, 2002, 98: 59-63.
- [21] Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications [J]. *Circulation*, 1997, 96: 3450-3458.
- [22] Tu H, Zhang L, Tran TP, et al. Reduced expression and activation of voltage-gated sodium channels contributes to blunted baroreflex sensitivity in heart failure rats [J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88: 3337-3349.
- [23] May CN, Yao ST, Booth LC, et al. Cardiac sympathoexcitation in heart failure [J]. *Auton Neurosci*, 2013, 175: 76-84.
- [24] Li YL, Zhang D, Tu H, et al. Altered ENaC is associated with aortic baroreceptor dysfunction in chronic heart failure [J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29: 582-589.
- [25] Drummond HA, Price MP, Welsh MJ, et al. A molecular component of the arterial baroreceptor mechanotransducer [J]. *Neuron*, 1998, 21: 1435-1441.
- [26] Yang FF, Li GL. Advances of studies on amilorli's role in the treatment of neurological diseases [J]. *Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis (中西医结合心脑血管病杂志)*, 2014, 12: 1136-1138.
- [27] Cui ZH, Li QN, Lu XY. Advances of studies on epithelial sodium channels and disease and drug mechanisms [J]. *Guangdong Med J (广东医学)*, 2012, 33: 3002-3004.
- [28] Price MP, Snyder PM, Welsh MJ. Cloning and expression of a novel human brain Na⁺ channel [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271: 7879-7882.
- [29] Price MP, Lewin GR, McIlwrath SL, et al. The mammalian sodium channel BNC1 is required for normal touch sensation [J].

- Nature, 2000, 407: 1007-1011.
- [30] Price MP, Gong H, Parsons MG, et al. Localization and behaviors in null mice suggest that ASIC1 and ASIC2 modulate responses to aversive stimuli [J]. *Genes Brain Behav*, 2014, 13: 179-194.
- [31] Garcia-Anoveros J, Samad TA, Zuvella-Jelaska L, et al. Transport and localization of the DEG/ENaC ion channel BNaC1alpha to peripheral mechanosensory terminals of dorsal root ganglia neurons [J]. *J Neurosci*, 2001, 21: 2678-2686.
- [32] Price MP, McIlwrath SL, Xie J, et al. The DRASIC cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice [J]. *Neuron*, 2001, 32: 1071-1083.
- [33] Hughes PA, Brierley SM, Young RL, et al. Localization and comparative analysis of acid-sensing ion channel (ASIC1, 2, and 3) mRNA expression in mouse colonic sensory neurons within thoracolumbar dorsal root ganglia [J]. *J Comp Neurol*, 2007, 500: 863-875.
- [34] Page AJ, Brierley SM, Martin CM, et al. Different contributions of ASIC channels 1a, 2, and 3 in gastrointestinal mechanosensory function [J]. *Gut*, 2005, 54: 1408-1415.
- [35] Lu Y, Ma X, Sabharwal R, et al. The ion channel ASIC2 is required for baroreceptor and autonomic control of the circulation [J]. *Neuron*, 2009, 64: 885-897.
- [36] Drew LJ, Rohrer DK, Price MP, et al. Acid-sensing ion channels ASIC2 and ASIC3 do not contribute to mechanically activated currents in mammalian sensory neurones [J]. *J Physiol*, 2004, 556: 691-710.
- [37] Abboud FM, Benson CJ. ASICs and cardiovascular homeostasis [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 94: 87-98.
- [38] Osmakov DI, Koshelev SG, Ivanov IA, et al. Endogenous neuropeptide nocistatin is a direct agonist of acid-sensing ion channels (ASIC1, ASIC2 and ASIC3) [J]. *Biomolecules*, 2019, 9: 401.
- [39] Clapham DE, Montell C, Schultz G, et al. International Union of Pharmacology. XLIII. Compendium of voltage-gated ion channels: transient receptor potential channels [J]. *Pharmacol Rev*, 2003, 55: 591-596.
- [40] Desai BN, Clapham DE. TRP channels and mice deficient in TRP channels [J]. *Pflugers Arch*, 2005, 451: 11-18.
- [41] Lin SY, Corey DP. TRP channels in mechanosensation [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2005, 15: 350-357.
- [42] Rong W, Hillsley K, Davis JB, et al. Jejunal afferent nerve sensitivity in wild-type and TRPV1 knockout mice [J]. *J Physiol*, 2004, 560: 867-881.
- [43] Birder LA, Nakamura Y, Kiss S, et al. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1 [J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5: 856-860.
- [44] Liedtke W, Tobin DM, Bargmann CI, et al. Mammalian TRPV4 (VR-OAC) directs behavioral responses to osmotic and mechanical stimuli in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100 Suppl 2: 14531-14536.
- [45] Suzuki M, Mizuno A, Kodaira K, et al. Impaired pressure sensation in mice lacking TRPV4 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 22664-22668.
- [46] Suzuki M, Watanabe Y, Oyama Y, et al. Localization of mechanosensitive channel TRPV4 in mouse skin [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 353: 189-192.
- [47] O'Neil RG, Heller S. The mechanosensitive nature of TRPV channels [J]. *Pflugers Arch*, 2005, 451: 193-203.
- [48] Muraki K, Iwata Y, Katanosaka Y, et al. TRPV2 is a component of osmotically sensitive cation channels in murine aortic myocytes [J]. *Circ Res*, 2003, 93: 829-838.
- [49] Corey DP, Garcia-Anoveros J, Holt JR, et al. TRPA1 is a candidate for the mechanosensitive transduction channel of vertebrate hair cells [J]. *Nature*, 2004, 432: 723-730.
- [50] Maroto R, Raso A, Wood TG, et al. TRPC1 forms the stretch-activated cation channel in vertebrate cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2005, 7: 179-185.
- [51] Helliwell RJ, McLatchie LM, Clarke M, et al. Capsaicin sensitivity is associated with the expression of the vanilloid (capsaicin) receptor (VR1) mRNA in adult rat sensory ganglia [J]. *Neurosci Lett*, 1998, 250: 177-180.
- [52] Glazebrook PA, Schilling WP, Kunze DL. TRPC channels as signal transducers [J]. *Pflugers Arch*, 2005, 451: 125-130.
- [53] Lau OC, Shen B, Wong CO, et al. TRPC5 channels participate in pressure-sensing in aortic baroreceptors [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11947.
- [54] Sun H, Li DP, Chen SR, et al. Sensing of blood pressure increase by transient receptor potential vanilloid 1 receptors on baroreceptors [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331: 851-859.
- [55] Buniel MC, Schilling WP, Kunze DL. Distribution of transient receptor potential channels in the rat carotid chemosensory pathway [J]. *J Comp Neurol*, 2003, 464: 404-413.
- [56] Thakore P, Brain SD, Beech DJ. Correspondence: challenging a proposed role for TRPC5 in aortic baroreceptor pressure-sensing [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 1245.
- [57] Wen HR, Huo GT, Zhang YL, et al. Research progress of the TRPV1 as a novel target of prevention and treatment for hypertension [J]. *Chin Pharm Aff (中国药事)*, 2019, 33: 317-322.
- [58] Zhang MJ, Yin YW, Li BH, et al. The role of TRPV1 in improving VSMC function and attenuating hypertension [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2015, 117: 212-216.
- [59] Chen YS, Lu MJ, Huang HS, et al. Mechanosensitive transient receptor potential vanilloid type 1 channels contribute to vascular remodeling of rat fistula veins [J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52: 1310-1320.
- [60] Lejeune MP, Kovacs EM, Westerterp-Plantenga MS. Effect of capsaicin on substrate oxidation and weight maintenance after modest body-weight loss in human subjects [J]. *Br J Nutr*, 2003, 90: 651-659.
- [61] Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation

- channels [J]. *Science*, 2010, 330: 55-60.
- [62] Wang S, Chennupati R, Kaur H, et al. Endothelial cation channel PIEZO1 controls blood pressure by mediating flow-induced ATP release [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126: 4527-4536.
- [63] Murthy SE, Dubin AE, Patapoutian A. Piezos thrive under pressure: mechanically activated ion channels in health and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 771-783.
- [64] Wu J, Lewis AH, Grandl J. Touch, tension, and transduction - the function and regulation of Piezo ion channels [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42: 57-71.
- [65] Zeng WZ, Marshall KL, Min S, et al. PIEZOs mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex [J]. *Science*, 2018, 362: 464-467.
- [66] Bron R, Wood RJ, Brock JA, et al. Piezo2 expression in corneal afferent neurons [J]. *J Comp Neurol*, 2014, 522: 2967-2979.
- [67] Zhang M, Wang Y, Geng J, et al. Mechanically activated Piezo channels mediate touch and suppress acute mechanical pain response in mice [J]. *Cell Rep*, 2019, 26: 1419-1431.
- [68] Faucherre A, Kissa K, Nargeot J, et al. Piezo1 plays a role in erythrocyte volume homeostasis [J]. *Haematologica*, 2014, 99: 70-75.
- [69] Martins JR, Penton D, Peyronnet R, et al. Piezo1-dependent regulation of urinary osmolarity [J]. *Pflugers Arch*, 2016, 468: 1197-1206.
- [70] Ranade SS, Qiu Z, Woo SH, et al. Piezo1, a mechanically activated ion channel, is required for vascular development in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 10347-10352.
- [71] Woo SH, Ranade S, Weyer AD, et al. Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction [J]. *Nature*, 2014, 509: 622-626.
- [72] Ikeda R, Cha M, Ling J, et al. Merkel cells transduce and encode tactile stimuli to drive Abeta-afferent impulses [J]. *Cell*, 2014, 157: 664-675.
- [73] Nonomura K, Woo SH, Chang RB, et al. Piezo2 senses airway stretch and mediates lung inflation-induced apnoea [J]. *Nature*, 2017, 541: 176-181.
- [74] Burke SD, Jordan J, Harrison DG, et al. Solving baroreceptor mystery: role of PIEZO ion channels [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30: 911-913.
- [75] Miglis MG, Muppidi S. Ion channels Piezos identified as the long-sought baroreceptor mechanosensors for blood pressure control, and other updates on autonomic research [J]. *Clin Auton Res*, 2019, 29: 9-11.
- [76] Stocker SD, Sved AF, Andresen MC. Missing pieces of the Piezo1/Piezo2 baroreceptor hypothesis: an autonomic perspective [J]. *J Neurophysiol*, 2019, 122: 1207-1212.
- [77] Allison SJ. Piezos in baroreceptor reflex [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15: 62.
- [78] Han Y, Liu C, Zhang D, et al. Mechanosensitive ion channel Piezo1 promotes prostate cancer development through the activation of the Akt/mTOR pathway and acceleration of cell cycle [J]. *Int J Oncol*, 2019, 55: 629-644.
- [79] Albarran-Juarez J, Iring A, Wang S, et al. Piezo1 and Gq/G11 promote endothelial inflammation depending on flow pattern and integrin activation [J]. *J Exp Med*, 2018, 215: 2655-2672.
- [80] Yu FH, Catterall WA. Overview of the voltage-gated sodium channel family [J]. *Genome Biol*, 2003, 4: 207.
- [81] Ritter AM, Martin WJ, Thorneloe KS. The voltage-gated sodium channel Nav1.9 is required for inflammation-based urinary bladder dysfunction [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 452: 28-32.
- [82] Kwong K, Carr MJ, Gibbard A, et al. Voltage-gated sodium channels in nociceptive *versus* non-nociceptive nodose vagal sensory neurons innervating guinea pig lungs [J]. *J Physiol*, 2008, 586: 1321-1336.
- [83] Cummins TR, Sheets PL, Waxman SG. The roles of sodium channels in nociception: implications for mechanisms of pain [J]. *Pain*, 2007, 131: 243-257.
- [84] Lee CK, Park KH, Baik SK, et al. Decreased excitability and voltage-gated sodium currents in aortic baroreceptor neurons contribute to the impairment of arterial baroreflex in cirrhotic rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 310: R1088-R1101.
- [85] Doan TN, Stephans K, Ramirez AN, et al. Differential distribution and function of hyperpolarization-activated channels in sensory neurons and mechanosensitive fibers [J]. *J Neurosci*, 2004, 24: 3335-3343.
- [86] Li YL, Zheng H. Angiotensin II-NADPH oxidase-derived superoxide mediates diabetes-attenuated cell excitability of aortic baroreceptor neurons [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 301: C1368-C1377.
- [87] Tu H, Zhang L, Tran TP, et al. Diabetes alters protein expression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel subunits in rat nodose ganglion cells [J]. *Neuroscience*, 2010, 165: 39-52.
- [88] Liu J, Zhang L, Tu H, et al. Angiotensin II induces protein overexpression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels in primary cultured nodose neurons [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 515: 168-173.
- [89] Bois P, Bescond J, Renaudon B, et al. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells [J]. *Br J Pharmacol*, 1996, 118: 1051-1057.
- [90] Van Bogaert PP, Pittoors F. Use-dependent blockade of cardiac pacemaker current (If) by cilobradine and zatebradine [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 478: 161-171.
- [91] Ray AM, Benham CD, Roberts JC, et al. Capsazepine protects against neuronal injury caused by oxygen glucose deprivation by inhibiting I(h) [J]. *J Neurosci*, 2003, 23: 10146-10153.
- [92] Lee YT, Vasilyev DV, Shan QJ, et al. Novel pharmacological activity of loperamide and CP-339818 on human HCN channels characterized with an automated electrophysiology assay [J]. *Eur*

- J Pharmacol, 2008, 581: 97-104.
- [93] Poolos NP, Migliore M, Johnston D. Pharmacological upregulation of h-channels reduces the excitability of pyramidal neuron dendrites [J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5: 767-774.
- [94] Cheng Z, Powley TL, Schwaber JS, et al. Vagal afferent innervation of the atria of the rat heart reconstructed with confocal microscopy [J]. *J Comp Neurol*, 1997, 381: 1-17.
- [95] Prechtl JC, Powley TL. The fiber composition of the abdominal vagus of the rat [J]. *Anat Embryol (Berl)*, 1990, 181: 101-115.
- [96] Yilmaz Z, Kaplan AS, Tiwari AK, et al. The role of leptin, melanocortin, and neurotrophin system genes on body weight in anorexia nervosa and bulimia nervosa [J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 55: 77-86.
- [97] Cui RJ, Roberts BL, Zhao H, et al. Opioids inhibit visceral afferent activation of catecholamine neurons in the solitary tract nucleus [J]. *Neuroscience*, 2012, 222: 181-190.
- [98] Leon Mercado L, Caron A, Wang Y, et al. Identification of leptin receptor-expressing cells in the nodose ganglion of male mice [J]. *Endocrinology*, 2019, 160: 1307-1322.
- [99] Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292: C82-C97.
- [100] Allen AM, Lewis SJ, Verberne AJ, et al. Angiotensin receptors and the vagal system [J]. *Clin Exp Hypertens A*, 1988, 10: 1239-1249.
- [101] Liu JL, Irvine S, Reid IA, et al. Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure: a role for angiotensin II [J]. *Circulation*, 2000, 102: 1854-1862.
- [102] Li Z, Lee HC, Bielefeldt K, et al. The prostacyclin analogue carbacyclin inhibits Ca²⁺-activated K⁺ current in aortic baroreceptor neurones of rats [J]. *J Physiol*, 1997, 501: 275-287.
- [103] Weinreich D, Koschorke GM, Udem BJ, et al. Prevention of the excitatory actions of bradykinin by inhibition of PGI₂ formation in nodose neurones of the guinea-pig [J]. *J Physiol*, 1995, 483: 735-746.
- [104] Snitsarev V, Whiteis CA, Chapleau MW, et al. Neuronal prostacyclin is an autocrine regulator of arterial baroreceptor activity [J]. *Hypertension*, 2005, 46: 540-546.
- [105] Liu Y, Zhao SY, Feng Y, et al. Contribution of baroreflex afferent pathway to NPY-mediated regulation of blood pressure in rats [J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36: 396-406.
- [106] Cheng PW, Wu AT, Lu PJ, et al. Central hypotensive effects of neuropeptide Y are modulated by endothelial nitric oxide synthase after activation by ribosomal protein S6 kinase [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 167: 1148-1160.
- [107] Wahlestedt C, Yanaihara N, Hakanson R. Evidence for different pre- and post-junctional receptors for neuropeptide Y and related peptides [J]. *Regul Pept*, 1986, 13: 307-318.
- [108] Coelho EF, Ferrari MF, Maximino JR, et al. Change in the expression of NPY receptor subtypes Y1 and Y2 in central and peripheral neurons related to the control of blood pressure in rats following experimental hypertension [J]. *Neuropeptides*, 2004, 38: 77-82.
- [109] Sun X, Edvinsson L, Hedner T. Cardiovascular effects of alpha-trinositol in spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats [J]. *J Hypertens*, 1993, 11: 935-943.
- [110] Thulin T, Erlinge D. Neuropeptide Y and hypertension [J]. *Nutrition*, 1995, 11: 495-497.
- [111] Ogawa T, Kitamura K, Kangawa K, et al. Platelet neuropeptide Y in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 1992, 10: 765-771.
- [112] Zhou WX, Ma H. Neuropeptide Y and hypertension [J]. *Foreign Med Sci (Intern Med) (国外医学 内科学分册)*, 2000, 27: 342-344.