

颈动脉体的自主神经调节研究进展

沙威¹, 黄晶^{1,2*}

¹重庆医科大学, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2021年12月24日; 录用日期: 2022年1月14日; 发布日期: 2022年1月26日

摘要

颈动脉体(CB)是人体内最大的副神经节, 为外周呼吸感受器之一, 可反射性引起呼吸加深、加快, 心输出量增多, 主要感受机体血液中的氧分压和二氧化碳分压以及氢离子浓度。近年来, 颈动脉体吸引了众多学者的目光, 不论是其生理作用, 亦或是在植物神经系统领域。这篇综述主要探讨了颈动脉体的自主神经支配、自主神经对颈动脉体化学感受器的影响, 以及颈动脉体在自主神经系统相关疾病病理生理学的作用。

关键词

颈动脉体, 自主神经系统, 神经支配, 交感活性

Advances in Autonomic Nerve Regulation of Carotid Body

Wei Sha¹, Jing Huang^{1,2*}

¹Chongqing Medical University, Chongqing

²The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 24th, 2021; accepted: Jan. 14th, 2022; published: Jan. 26th, 2022

Abstract

The carotid body is the largest parasympathetic ganglion in the body and is one of the peripheral respiratory receptors that reflexively induce deeper and faster breathing and increased cardiac output, mainly sensing the partial pressure of oxygen and carbon dioxide and the concentration of hydrogen ions in the body's blood. In recent years, the carotid body has attracted the attention of

*通讯作者。

many scholars, both in terms of its physiological role and in the field of the vegetative nervous system. This review focuses on the autonomic innervation of the carotid body, the autonomic influence on carotid body chemoreceptors, and the role of the carotid body in the pathophysiology of diseases related to the autonomic nervous system.

Keywords

Carotid Body, Autonomic Nervous System, Innervations, Sympathetic Nerve Activity

Copyright © 2022 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

颈动脉体(Carotid body, CB)是人体内最小的器官, 是重要的椭圆形的外周化学感受器, 颈动脉体主要参与呼吸调节, 其在动脉血氧分压降低、动脉血二氧化碳分压升高或血液 H⁺浓度升高时受到刺激, 反射性地引起呼吸加深加快; 其也对渗透压和温度的变化敏感[1]。有研究证明, 低氧、高碳酸血症及低血容量等因素刺激颈动脉体化学感受器, 通过直接向孤束核和延髓发出信号来驱动全身交感神经张力[2]。但是颈动脉体与交感神经之间的生理机制尚不明确。这篇综述主要探讨了颈动脉体的自主神经支配, 自主神经对颈动脉体化学感受器的影响, 以及颈动脉体在自主神经系统相关疾病病理生理学中的作用。

2. 颈动脉体: 外周化学传感器

颈动脉体是人类主要的外周化学感受器, 位于双侧颈总动脉分叉处, 呈卵圆形, 大小约 1.5 至 7.0 毫米, 由来自舌咽神经(颈动脉窦神经)、迷走神经和附近颈上神经节交感神经的神经纤维支配, 主要对急性低氧血症、动脉二氧化碳分压增加、pH 降低、低血糖和低灌注做出反应[3]。颈动脉体的刺激通过直接向孤束核和延髓腹外侧核发出信号来驱动全身交感神经张力, 导致血压和分钟通气量增加[2]。另外, 颈动脉压力反射起源于颈动脉窦, 并容纳机械感受器, 通过副交感神经和交感神经系统的调节缓冲血压的急剧变化[4]。颈动脉体已被强调为治疗心血管疾病的潜在治疗靶点, 包括顽固性高血压、充血性心力衰竭和呼吸障碍等[5]。最近的研究表明, 在某些心血管疾病中, 颈动脉体会产生异常的反射亢进, 通过反射回路, 颈动脉体的活性增强会促进交感神经活动的激活, 这与疾病的发生和发展有关, 并将导致终末器官的损伤。产生反射亢进的机制尚未完全了解, 但包括: P2X3 嘌呤受体的表达上调, 一氧化碳水平的降低, 硫化氢和活性氧的水平升高, 炎症介质和细胞因子在颈动脉体中的受体上调。调节颈动脉体兴奋性的颈动脉小球细胞胞内离子通道的表达或细胞内第二信使系统的活性也可能发生变化[6] [7] [8] [9]。

3. 颈动脉体的自主神经支配

颈动脉体的自主神经支配包括三个结构的支配: 1) 颈动脉体球型细胞; 2) 位于颈动脉体内的交感神经和副交感神经节神经元; 3) 血管床的各组分(包括小动脉、毛细血管、毛细血管前括约肌、动静脉吻合处、小静脉等) [10]。

交感神经支配: 颈动脉体通过节段神经接受来自颈上神经节(Superior cervical ganglion, SCG)的交感神经节后纤维, 节后交感神经元专门支配血管[10] [11]。其中一些交感神经节后细胞位于颈上神经节外,

可能位于颈动脉体本身或颈上神经节外沿, 它们接受来自经颈部交感神经干上行的节前神经元的输入[11]。与肾上腺髓质内的嗜铬细胞类似, 颈动脉体也接受来自颈部交感神经干的节前交感神经支配, 直接支配一些球型细胞[12]。McDonald 提出, 在大鼠中, 一些支配颈动脉体的交感神经纤维源自颈上神经节方向的颈动脉窦神经(Carotid sinus nerve, CSN); 根据 McDonald 的说法, 该神经从颈上神经节的外侧出现, 以背侧到腹侧的轨迹包绕在颈动脉窦周围, 然后从背侧穿过窦神经加入颈动脉窦。他强调, 在颈动脉窦神经和交感神经的汇合处, 有作为压力感受器末梢支配颈动脉窦区域的通路[13]。然而这些神经相对于源自颈上神经节的交感神经纤维的功能是否不同, 仍有待阐明。

副交感神经支配: 副交感神经存在于颈动脉窦神经和迷走神经的一个分支。节前神经元突触与自主神经节细胞就在颈动脉体外部或内部的, 一些学者将这些神经节细胞集称为颈动脉神经节, 并认为它们只支配血管[12], 而另一些作者不接受这个假设并认为它们也可以支配球型细胞[14]。Biscoe 及其同事报道, 发现与一些球型细胞突触的神经末梢是具有位于脑干的胞体的传出神经元; 这表明存在直接的节前副交感神经支配。然而, 最近, 节前副交感神经的主要神经支配一直受到质疑, 特别是有报道称舌咽神经和颈动脉窦神经中都存在副神经节神经元的神经支配[15][16]。

自主神经对颈动脉体化学感受器的影响: McDonald & Mitchell 报道, 颈动脉体球型细胞的节前交感神经连接仅占 1% [12]; 因此, 我们可以推测并非所有球型细胞都受到神经支配, 交感神经激活对颈动脉体的大部分影响很可能是通过血管效应介导的。Floyd & Neil 是第一个评估交感神经支配对外周动脉化学感受器传入活动影响的作者[17]。他们对麻醉猫的颈交感神经干进行电刺激, 并报告化学感受器传入放电增加。此后, Daly 及其同事重现了这一发现, 并且还显示出与颈交感神经刺激相关的颈动脉体血流量减少和血管收缩[18]。二十年后, McDonald & Mitchell 证明了球型细胞的节前交感神经支配, 并提出交感神经支配可能有两种不同的作用: 1) 对由血管收缩和血流量减少引起的颈动脉体传入放电的兴奋作用; 2) 由通过球型细胞的神经支配引起的多巴胺释放介导的抑制反应[12]。Folgering 等人证明对通过 β_1 -肾上腺素受体介导的颈动脉窦神经放电有兴奋作用, 但这些受体是否位于球细胞、感觉纤维或血管的神经末梢仍有待确定[19]。O'Regan 证明交感神经支配对 CB 的电刺激能够产生兴奋、抑制或无作用[20]。这些不一致的反应可能是由 NE 与这些不同肾上腺素受体结合的能力来解释的, 而且 NE 能够在某种程度上结合位于球型细胞和传入感觉纤维中的多巴胺 2 受体[21]。此外, 血管舒张性 β_2 -肾上腺素受体也可能在交感神经的抑制作用中发挥作用。

4. 颈动脉体在自主神经系统相关疾病病理生理学的研究

在过去十年中, CB 吸引了很多临床兴趣。因为新的实验证据证明敏感化的颈动脉体化学反射在增加中枢交感神经外流中起作用, 这是一些疾病发生发展的重要机制。事实上, 新的证据表明, 在常态下和对低氧的反应中, CB 化学敏感性增强, 引起交感神经兴奋, 这是充血性心力衰竭(Congestive heart failure, CHF)、顽固性高血压(Refractory hypertension)、阻塞性睡眠呼吸暂停(Obstructive sleep apnea, OSA)和代谢性疾病的标志[22]-[27]。氧化应激、炎症、ET-1、Ang II、H₂S 和 NO 已被提议作为 CB 化学感应增效的可能媒介[24][28][29]。

4.1. 阻塞性睡眠呼吸暂停

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种异质性且日益常见的疾病, 其特征是睡眠期间咽部气道反复变窄和塌陷。OSA 的主要特征是慢性间歇性缺氧, 它与高血压, 代谢紊乱和癌症等疾病相关[30]。由慢性间歇性缺氧产生的颈动脉体放电增强的潜在机制尚不完全清楚。多项针对 OSA 患者和慢性间歇性缺氧(Chronic intermittent hypoxia, CIH)动物的研究证实, 作为 OSA 主要特征的缺氧-复氧循环, 产生全身和

局部氧化和硝基氧化应激的分子反应的“开关”为缺氧诱导因子 HIF-1 α 和 HIF-2 α [29] [31] [32]。在颈动脉体中, CIH 改变 HIF-1 α /HIF-2 α 比例的平衡, 促进 NADPH 的上调和含锰超氧化物歧化酶(MnSOD)的下调并导致氧化应激[33]。Peng 和 Prabhakar 发现超氧自由基对 CIH 诱导的颈动脉体化学感受效应增强至关重要的证据。他们在 CIH 暴露前 10 天和 10 天期间向大鼠施用 MnTMPyP (一种超氧化物歧化酶模拟物), 发现抗氧化剂治疗阻止了颈动脉体化学感应增强[34]。Peng 等人将 HIF-1 α 部分缺陷的野生型和杂合小鼠提交给 CIH 10 天, 发现急性缺氧增强了 CIH 处理的野生型小鼠的颈动脉体化学感受反应。MnTMPyP 阻断了野生小鼠中 CIH 诱导的 HIF-1 α 的上调, 这意味着 HIF-1 的激活对于 CB 感觉增强至关重要[35]。

4.2. 心力衰竭

慢性心力衰竭是各种心脏疾病的终末阶段, 美国心脏协会把慢性心衰定义为一种复杂的临床综合征, 是各种心脏结构或功能疾病损伤心室充盈和(或)射血能力的结果。既往的研究表明, 交感神经活性增强在 CHF 的发生发展中起重要作用, 越来越多的报道显示颈动脉体在慢性心衰患者交感神经活性增强中扮演重要角色, CHF 时 CB 活性增强, 从而导致交感神经活性增强[36]。血管紧张素 II-超氧阴离子途径和一氧化氮途径已被证实在 CB 化学敏感性增强中起作用。有研究证实, 应用血管紧张素受体拮抗剂可降低颈动脉体化学敏感性, 观察发现心衰患者颈动脉体周围 Ang II 浓度增高[37], 而 Ang II 通过激活 CB 球型细胞膜上血管紧张素受体从而导致 NADPH 氧化酶活性增强, NADPH 氧化酶刺激反应性超氧阴离子的产生[38]。与间歇性缺氧、血管紧张素 II 类似, 一氧化氮也在心衰的啮齿动物模型的颈动脉体中起作用[39]。因此, 现有的证据表明了颈动脉体在慢性心衰的病理生理学、自主神经及心肺功能改变的进展中所发挥的重要作用。

4.3. 高血压

高血压是最常见的心血管疾病之一, 也是导致人类死亡的常见疾病, 如脑卒中、冠心病、心力衰竭等的重要危险因素。参与人体血压调节的机制很多, 有诸多神经、活性因子的作用, 有中枢神经和周围反射的整合作用, 还有体液和血管因素的影响。高血压的病因和发病机制虽有不少假设得到一些实验室和临床数据的支持, 但至今未明。随着对高血压发病机制的进一步认识, 除了遗传、钠过多、RAAS 系统平衡失调等常见病因, 交感神经活动过度激活对高血压的发展和进展的作用也得到证实[1]。

颈动脉体对高血压的影响机制仍不清楚, 但有证据表明, 特异性阻断 P2X3 受体可降低血压和基础交感神经活动[40]; Moraes 等人发现自发性高血压大鼠模型的化学感觉神经元对 α - β -亚甲基 ATP 显示出增强的反应, 这被 AF-353 (一种选择性 P2X3 受体阻断剂)所阻止。因此, P2X3 受体介导的 ATP 反应在模型大鼠的化学感觉神经元中起着关键的作用, 可能有助于控制高血压[40]。最近, Xue 等人通过低频聚焦超声(LIFU)介导的基因转染靶向下调颈动脉体中 P2X3 受体, 在 14 天的观察期间, 实验动物的血压, 心率, 心率变异性保持下降状态。这表明 LIFU 介导的基因转染靶向调低颈动脉体活性是一种安全、有效的降血压治疗策略[1]。综上所述, 颈动脉体与高血压息息相关, 潜在的病理生理机制可能涉及自主神经的调节。

5. 展望与小结

颈动脉体功能障碍在越来越广泛的疾病状况中已经被注意到, 颈动脉体作为一个逐渐被人熟知的化学感受器, 在生理和病理下维持机体平衡均有重要贡献, 其中不可或缺的机制可能是交感神经对周围血管的激活和迷走神经对心脏的激活。有不同的方法包括消融、切除、药物或生物电子干预来调节颈动脉体及自主神经系统, 虽然这些方案有足够的前临床试验支持, 但仍需要进一步验证其有效性及安全性。

参考文献

- [1] Xue, Q., Wang, R., Wang, L., *et al.* (2021) Downregulating the P2X3 Receptor in the Carotid Body to Reduce Blood Pressure via Acoustic Gene Delivery in Canines. *Translational Research*, **227**, 30-41. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.06.005>
- [2] Marshall, J.M. (1994) Peripheral Chemoreceptors and Cardiovascular Regulation. *Physiological Reviews*, **74**, 543-594. <https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.3.543>
- [3] Ortega-Saenz, P. and Lopez-Barneo, J. (2020) Physiology of the Carotid Body: From Molecules to Disease. *Annual Review of Physiology*, **82**, 127-149. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114427>
- [4] Paton, J.F., Sobotka, P.A., Fudim, M., *et al.* (2013) The Carotid Body as a Therapeutic Target for the Treatment of Sympathetically Mediated Diseases. *Hypertension*, **61**, 5-13. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00064>
- [5] Brognara, F., Felipe, I., Salgado, H.C., *et al.* (2021) Autonomic Innervation of the Carotid Body as a Determinant of Its Sensitivity: Implications for Cardiovascular Physiology and Pathology. *Cardiovascular Research*, **117**, 1015-1032. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa250>
- [6] Pijacka, W., Moraes, D.J., Ratcliffe, L.E., *et al.* (2016) Purinergic Receptors in the Carotid Body as a New Drug Target for Controlling Hypertension. *Nature Medicine*, **22**, 1151-1159. <https://doi.org/10.1038/nm.4173>
- [7] Prabhakar, N.R., Peng, Y.J., Yuan, G., *et al.* (2018) Reactive Oxygen Radicals and Gaseous Transmitters in Carotid Body Activation by Intermittent Hypoxia. *Cell and Tissue Research*, **372**, 427-431. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2807-0>
- [8] Prabhakar, N.R. and Peers, C. (2014) Gasotransmitter Regulation of Ion Channels: A Key Step in O₂ Sensing by the Carotid Body. *Physiology (Bethesda)*, **29**, 49-57. <https://doi.org/10.1152/physiol.00034.2013>
- [9] Fung, M.L. (2014) Pathogenic Roles of the Carotid Body Inflammation in Sleep Apnea. *Mediators of Inflammation*, **2014**, Article ID: 354279. <https://doi.org/10.1155/2014/354279>
- [10] McDonald, D.M. (1983) A Morphometric Analysis of Blood Vessels and Perivascular Nerves in the Rat Carotid Body. *Journal of Neurocytology*, **12**, 155-199. <https://doi.org/10.1007/BF01148091>
- [11] De Burgh Daly, M. (1997) Peripheral Arterial Chemoreceptors and Respiratory-Cardiovascular Integration. Clarendon Press, Oxford, 739.
- [12] Ichikawa, H. (2002) Innervation of the Carotid Body: Immunohistochemical, Denervation, and Retrograde Tracing Studies. *Microscopy Research and Technique*, **59**, 188-195. <https://doi.org/10.1002/jemt.10193>
- [13] McDonald, D.M. (1983) Morphology of the Rat Carotid Sinus Nerve. I. Course, Connections, Dimensions and Ultrastructure. *Journal of Neurocytology*, **12**, 345-372. <https://doi.org/10.1007/BF01159380>
- [14] O'Regan, R.G. (1977) Control of Carotid Body Chemoreceptors by Autonomic Nerves. *Irish Journal of Medical Science*, **146**, 199-205. <https://doi.org/10.1007/BF03030960>
- [15] Berger, A.J. (1980) The Distribution of the Cat's Carotid Sinus Nerve Afferent and Efferent Cell Bodies Using the Horseradish Peroxidase Technique. *Brain Research*, **190**, 309-320. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(80\)90276-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(80)90276-0)
- [16] Campanucci, V.A. and Nurse, C.A. (2007) Autonomic Innervation of the Carotid Body: Role in Efferent Inhibition. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **157**, 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2007.01.020>
- [17] Floyd, W.F. and Neil, E. (1952) The Influence of the Sympathetic Innervation of the Carotid Bifurcation on Chemoreceptor and Baroreceptor Activity in the Cat. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, **91**, 230-239.
- [18] De Burgh, D.M., Lambertsen, C.J. and Schweitzer, A. (1954) Observations on the Volume of Blood Flow and Oxygen Utilization of the Carotid Body in the Cat. *The Journal of Physiology*, **125**, 67-89. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1954.sp005143>
- [19] Folgering, H., Ponte, J., Sadig, T. (1982) Adrenergic Mechanisms and Chemoreception in the Carotid Body of the Cat and Rabbit. *The Journal of Physiology*, **325**, 1-21. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1982.sp014131>
- [20] O'Regan, R.G. (1981) Responses of Carotid Body Chemosensory Activity and Blood Flow to Stimulation of Sympathetic Nerves in the Cat. *The Journal of Physiology*, **315**, 81-98. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1981.sp013734>
- [21] Lei, S. (2014) Cross Interaction of Dopaminergic and Adrenergic Systems in Neural Modulation. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, **6**, 137-142.
- [22] Andrade, D.C., Lucero, C., Toledo, C., *et al.* (2015) Relevance of the Carotid Body Chemoreflex in the Progression of Heart Failure. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 467597. <https://doi.org/10.1155/2015/467597>
- [23] Conde, S.V., Sacramento, J.F. and Guarino, M.P. (2018) Carotid Body: A Metabolic Sensor Implicated in Insulin Resistance. *Physiological Genomics*, **50**, 208-214. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00121.2017>

- [24] Iturriaga, R. (2018) Translating Carotid Body Function into Clinical Medicine. *The Journal of Physiology*, **596**, 3067-3077. <https://doi.org/10.1113/JP275335>
- [25] Iturriaga, R., Del, R.R., Idiaquez, J., *et al.* (2016) Carotid Body Chemoreceptors, Sympathetic Neural Activation, and Cardiometabolic Disease. *Biological Research*, **49**, 13. <https://doi.org/10.1186/s40659-016-0073-8>
- [26] McBryde, F.D., Abdala, A.P., Hendy, E.B., *et al.* (2013) The Carotid Body as a Putative Therapeutic Target for the Treatment of Neurogenic Hypertension. *Nature Communications*, **4**, Article No. 2395. <https://doi.org/10.1038/ncomms3395>
- [27] Niewinski, P. (2017) Carotid Body Modulation in Systolic Heart Failure from the Clinical Perspective. *The Journal of Physiology*, **595**, 53-61. <https://doi.org/10.1113/JP271692>
- [28] Schultz, H.D., Marcus, N.J. and Del, R.R. (2013) Role of the Carotid Body in the Pathophysiology of Heart Failure. *Current Hypertension Reports*, **15**, 356-362. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0368-x>
- [29] Del, R.R., Moya, E.A. and Iturriaga, R. (2010) Carotid Body and Cardiorespiratory Alterations in Intermittent Hypoxia: The Oxidative Link. *European Respiratory Journal*, **36**, 143-150. <https://doi.org/10.1183/09031936.00158109>
- [30] Li, H.P., Wang, H.Q., Li, N., *et al.* (2021) Model for Identifying High Carotid Body Chemosensitivity in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Nature and Science of Sleep*, **13**, 493-501. <https://doi.org/10.2147/NSS.S299646>
- [31] Shimoda, L.A. and Semenza, G.L. (2011) HIF and the Lung: Role of Hypoxia-Inducible Factors in Pulmonary Development and Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **183**, 152-156. <https://doi.org/10.1164/rccm.201009-1393PP>
- [32] Rey, S., Del, R.R. and Iturriaga, R. (2006) Contribution of Endothelin-1 to the Enhanced Carotid Body Chemosensory Responses Induced by Chronic Intermittent Hypoxia. *Brain Research*, **1086**, 152-159. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.02.082>
- [33] Prabhakar, N.R. and Semenza, G.L. (2016) Regulation of Carotid Body Oxygen Sensing by Hypoxia-Inducible Factors. *Pflügers Archiv*, **468**, 71-75. <https://doi.org/10.1007/s00424-015-1719-z>
- [34] Peng, Y.J. and Prabhakar, N.R. (2003) Reactive Oxygen Species in the Plasticity of Respiratory Behavior Elicited by Chronic Intermittent Hypoxia. *Journal of Applied Physiology* (1985), **94**, 2342-2349. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00613.2002>
- [35] Peng, Y.J. and Prabhakar, N.R. (2004) Effect of Two Paradigms of Chronic Intermittent Hypoxia on Carotid Body Sensory Activity. *Journal of Applied Physiology* (1985), **96**, 1236-1242, 1196. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00820.2003>
- [36] Tan, J., Xiong, B., Zhu, Y., *et al.* (2019) Carotid Body Enlargement in Hypertension and Other Comorbidities Evaluated by Ultrasonography. *Journal of Hypertension*, **37**, 1455-1462. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002068>
- [37] Schultz, H.D. (2011) Angiotensin and Carotid Body Chemoreception in Heart Failure. *Current Opinion in Pharmacology*, **11**, 144-149. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.12.004>
- [38] Zucker, I.H., Schultz, H.D., Li, Y.F., *et al.* (2004) The Origin of Sympathetic Outflow in Heart Failure: The Roles of Angiotensin II and Nitric Oxide. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, **84**, 217-232. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2003.11.010>
- [39] Iturriaga, R., Alcayaga, J., Chapeau, M.W., *et al.* (2021) Carotid Body Chemoreceptors: Physiology, Pathology, and Implications for Health and Disease. *Physiological Reviews*, **101**, 1177-1235. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2019>
- [40] Moraes, D., Da, S.M., Spiller, P.F., *et al.* (2018) Purinergic Plasticity within Petrosal Neurons in Hypertension. *The American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **315**, R963-R971. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00142.2018>