

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.22.006

文章编号: 1005-8982 (2018) 22-0032-06

间歇性低压低氧对大鼠肺动脉高压的 预防作用及血管保护机制

张洁, 高磊, 刘君, 谭慧莲, 刘凌, 郑庆厚, 张密林, 王震

(河北医科大学第一医院 心内科, 河北 石家庄 050031)

摘要:目的 采用野百合碱(MCT)诱导雄性SD大鼠肺动脉高压(PAH)模型,观察间歇性低压低氧(IHH)对动物模型PAH的预防作用及其对肺血管的保护机制。**方法** 大鼠随机分为正常对照组(CON组)、肺动脉高压组(PAH组)、间歇性低压低氧组(IHH组)和IHH+MCT组。CON组不进行任何处理,28d后直接行右心室收缩压(RVSP)和肺动脉平均压(mPAP)的测定,计算右心室肥厚指数(RVHI)并行血管环灌注实验观察血管反应性改变。PAH组经腹腔注射MCT 14d后进行实验。IHH组接受模拟5km海拔高度,6h/d的IHH处理28d后实验。IHH+MCT组先经受28d的IHH后,腹腔注射MCT 14d后实验。**结果** PAH组大鼠从注射MCT后1周体重较CON组减轻,倦卧,喘促,活动量、进食量减少。IHH+MCT组大鼠一般情况较同期的PAH组有所改善,但较CON组差。实验过程中PAH组死亡2只,其余各组均全部存活。PAH组的mPAP、RVSP、RV、LV+S、RVHI与其他组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),PAH组高于其他组,IHH+MCT组的指标较PAH组显著降低。PAH组大鼠肺动脉的内皮依赖性血管收缩及舒张反应与CON组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),PAH组受损,而IHH干预后,可改善其受损的内皮依赖性的血管收缩及舒张反应。**结论** IHH能够有效降低MCT诱导的PAH大鼠升高的mPAP、RVSP、RV、LV+S、RVHI,且对PAH大鼠肺血管的内皮依赖性血管收缩及舒张反应具有保护作用。

关键词: 间歇性低压低氧;肺动脉高压;野百合碱;肺动脉平均压

中图分类号: R-332

文献标识码: A

Preventive effect of intermittent hypobaric hypoxia on pulmonary hypertension in rats and vascular protective mechanisms

Jie Zhang, Lei Gao, Jun Liu, Hui-lian Tan, Ling Liu, Qing-hou Zheng, Mi-lin Zhang, Zhen Wang

(Department of Cardiology, First Hospital of Hebei Medical University,

Shijiazhuang, Hebei 050031, China)

Abstract: Objective To observe the effect of intermittent hypobaric hypoxia (IHH) on function and morphology of rat pulmonary vessels and explore its protection mechanisms. **Methods** Male SD rats were randomly divided into 4 groups including a CON group, a PAH group, an IHH group, and an IHH+MCT group. The rats in the CON group did not have any treatment. After normal feeding for 28 days, right ventricular systolic pressure (RVSP) and pulmonary artery pressure (PAP) were tested directly, right ventricular hypertrophy index (RVHI) was calculated and the changes of vascular reactivity were observed in vascular ring perfusion experiment. In the PAH group the indexes were measured 14 days after injection of monocrotaline (MCT). The rats in the IHH group were tested after IHH treatment for 28 days. The rats in the IHH+MCT group were subjected to 28-day IHH first and then injection of MCT, the indexes were tested 14 days after injection. **Results** The rats in the PAH group had reduced weight, activity levels and food intake, tired lying, breathlessness 1 week after injection of MCT compared to the control group. In the PAH group 2 rats died during the experiment, the remaining rats were all survived. The indexes in the

收稿日期: 2017-10-31

[通信作者] 王震, E-mail: wz9896@163.com; Tel: 18633889896

IHH+MCT group were improved compared to those in the PAH group in the same period, but worse than those in the CON group. RVSP, mPAP, RV, LV+S and RVHI in the PAH group were significantly higher than those in the remaining three groups ($P < 0.05$). Endothelium-dependent contractile and vasodilation of pulmonary artery in the PAH group induced by MCT were significantly impaired as compared to the CON group ($P < 0.05$), however, IHH intervention could significantly improved them ($P < 0.05$). **Conclusions** IHH can effectively reduce the elevated mPAP, RVSP, RV, LV+S and RVHI in the rats with pulmonary hypertension induced by MCT. IHH has protective effect on endothelium-dependent contractile and vasodilation response in pulmonary vessels of the rats with pulmonary hypertension.

Keywords: intermittent hypobaric hypoxia; pulmonary hypertension; monocrotaline; mean pulmonary artery pressure

肺动脉高压 (pulmonary artery hypertension, PAH) 是以肺动脉压力升高以及血管痉挛、内膜增生和重构为主要特征的一种病理状态, 目前对 PAH 的发病机制尚未阐明, 但已明确内皮功能失调是 PAH 发生及发展的重要病理生理基础, 因此恢复受损的血管内皮功能是治疗 PAH 的重要策略。间歇性低压低氧 (intermittent hypobaric hypoxia, IHH) 是指实验动物间断暴露于低压低氧环境, 而其余时间处于常压常氧环境中。已有研究表明, IHH 对机体有很多益处, 但国内外尚未见对 PAH 大鼠具有预防及保护作用的研究报道。

本实验采用野百合碱 (Monocrotaline, MCT) 诱导雄性 SD 大鼠 PAH 模型, 观察 IHH 对 PAH 大鼠模型的肺组织及肺血管功能学、形态学的作用, 并初步探讨其对肺血管的保护机制, 为临床治疗 PAH 提供新的实验及理论依据。

1 材料与方 法

1.1 实验动物及分组

清洁级健康雄性 SD 大鼠 40 只购于河北医科大学实验动物中心, 体重 150 ~ 200 g。大鼠随机分为正常对照组 8 只 (CON 组)、肺动脉高压组 12 只 (PAH 组)、间歇性低压低氧组 8 只 (IHH 组) 和 IHH+MCT 组 12 只。

1.2 实验药品及实验溶液的配 置

1.2.1 实验药品 MCT、苯肾上腺素 (Phenylephrine, PHE)、乙酰胆碱 (Acetylcholine, ACH)、4% 水合氯醛溶液。

1.2.2 Krebs-Henseleit (KH) 溶液的配 制 氯化钠 NaCl 3.45 g, 氯化钾 KCl 0.175 g, 氯化钙 CaCl₂ 0.1 g, 磷酸二氢钾 KH₂PO₄ 0.0815 g, 硫酸镁 MgSO₄ 0.148 g, 碳酸氢钠 NaHCO₃ 1.05 g, 葡萄糖 1.1 g (pH

7.35 ~ 7.45), 配置成 500 ml 溶液。

1.3 实验分组及干 预

1.3.1 CON 组 大鼠饲养 28 d 后直接用 PE-50 管检测右心室收缩压 (right heart systolic pressure, RVSP) 及肺动脉平均压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP), 计算右心室肥厚指数 (right ventricular hypertrophy index, RVHI), 并用血管环灌流实验观察血管反应性的改变。本组实验持续 28 d。

1.3.2 PAH 组 大鼠先正常饲养 14 d, 后以 60 mg/kg 的剂量一次性腹腔注射 MCT, 以诱导大鼠慢性 PAH 模型, 在注射 14 d 后测量 PAP, 如果 > 25 mmHg 则入组。本组实验持续 28 d。

1.3.3 IHH 组 大鼠置于模拟 5 km 海拔高度 (氧浓度 11.1%, 大气压 400 mmHg) 的低压低氧舱, 6 h/d, 其余时间仍处在正常氧气及气压条件下, 连续经受 28 d 的 IHH 后进行实验。本组实验持续 28 d。

1.3.4 IHH+MCT 组 大鼠先接受上述的低压低氧处理 28 d 后, 用 MCT 以 60 mg/kg 剂量一次性腹腔注射, 14 d 后进行实验。本组实验持续 42 d。

1.4 实验方法和步 骤

1.4.1 复制 PAH 模型 PAH 组实验大鼠一次性腹腔注射 MCT 溶液 (60 mg/kg), 有研究表明, 在注射 14 d 即可形成理想的大鼠 PAH 模型^[1-3]。该研究在注射 MCT 后 14 d 应用 Powerlab 生物信息采集与处理系统中的肺动脉压力测定模板测量肺动脉压 (PAP), 如果 PAP>25 mmHg 时, 则认为复制模型成功。本实验中大鼠经测量均复制成功。

1.4.2 血流动力学测定 大鼠称重后用水合氯醛行腹腔注射麻醉。启动 Powerlab 生物信息采集与处理系统, 接通三通管后与换能器和监护仪相连, 并将压力校零备用。将麻醉后的大鼠暴露右侧颈总静脉后用 PE-50 管缓缓插入, PE-50 管的另一端与压力换能器

相连,缓慢操纵导管,根据屏上所显示的压力值与压力曲线的变化来判断导管的位置,当出现典型的右心室压力波形及肺动脉压力波形后,固定导管位置,记录 Powerlab 生物信息采集处理系统中的 RVSP 及 PAP 值,通过数据分析得出 mPAP 压力值。

1.4.3 RVHI 的计算 血流动力学检测结束后迅速开胸,将心脏取出并用 K-H 液冲洗干净。剪下心脏后沿着房室沟剪去心房及周围血管组织,之后经肺动脉出口沿肺动脉圆锥、室间隔将右心室游离壁分离,余下的即为左心室及室间隔组织 (Left ventricle and septum, LV+S),用滤纸吸干组织上的水分后称量 RV 游离壁以及 LV+S 的重量,计算 RV/(LV+S) % 比值即为 RVHI,反映肺动脉高压的程度。

1.4.4 大鼠离体肺动脉环的复制 将上述开胸后的大鼠剪取左肺叶置于 K-H 液硅胶培养皿中并固定,在显微镜下暴露肺叶内的肺动脉及其分支,剥离两侧结缔组织,游离出肺动脉,选取直径介于 300 ~ 500 μm 的肺中动脉剪成长约为 2 mm 的离体肺动脉环。

1.4.5 肺动脉环体外灌流实验的操作步骤 打开 DMT Myograph Systems,将肺血管环悬挂于预置 5 ml K-H 液的浴槽内,并进行血管的标准化来算出血管的初始张力,基线稳定后用 PHE (10^{-5} mol/L) 收缩血管环达张力峰值,加入 ACH (10^{-5} mol/L) 检验血管内皮完整性。反复冲洗,待血管环重新稳定后,加入累积浓度的 PHE (10^{-8} ~ 10^{-5} mol/L),即加入 1 个浓度的 PHE,待反应稳定之后再加入另一浓度,获取浓度-效应曲线反映血管内皮依赖性收缩功能;反复冲洗待血管环张力重新平衡后,用 PHE (10^{-5} mol/L) 预收缩血管环引起最大收缩反应后,逐渐加入系列浓度梯度 (10^{-8} ~ 10^{-5} mol/L) 的 ACH,从而获得 ACH 的累积浓度-效应曲线反映内皮依赖性血管舒张功能。

1.5 统计学方法

肺动脉环体外灌流实验的每组数据先分别计算不同浓度梯度下药物对离体肺动脉血管环的收缩或舒张的张力值,然后用血管环的收缩或舒张张力值占 PHE (10^{-5} mol/L) 的最大收缩百分比表示,并绘出累积浓度-效应曲线。数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件,实验结果均为服从正态分布的计量资料,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,4 组数据比较运用单因素方差分析,当多组间比较有统计学意义时,两两比较应用 SNK-*q* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验动物的一般生长状况与死亡情况

PAH 组大鼠从腹腔注射 MCT 后 1 周开始体重较对照组减轻,倦卧,喘促,活动量、进食量减少。处死后开胸,可见肺表面光滑,呈灰白色,弹性差,多处局灶性瘀血,右心室明显增厚。IHH 组大鼠的活动度、进食状况及重量均较 PAH 组有所改善,但较 CON 组差,处死后见肺表面光滑,呈粉色,但弹性差。CON 组大鼠处死后可见肺表面光滑,呈粉红色,富有弹性。PAH 组死亡 2 只大鼠,其余各组大鼠均全部存活。死亡大鼠行解剖实验,肉眼可见有胸腹腔积液,摘取心、肺组织后,可见肺组织瘀点、瘀斑,短轴横切心脏,可看到右室游离壁肥大。

2.2 各组大鼠 RVSP 和 mPAP 比较

4 组大鼠 RVSP 和 mPAP 比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。PAH 组的 RVSP 和 mPAP 与其他 3 组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),PAH 组高于其他 3 组;IHH+MCT 组大鼠的 RVSP 和 mPAP 与 PAH 组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),IHH+MCT 组低;IHH+MCT 组、IHH 组的 RVSP 和 mPAP 与 CON 组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),IHH+MCT 组和 IHH 组偏高。见表 1 和图 1。

表 1 各组大鼠 RVSP、mPAP、RV、LV+S 及 RVHI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	RVSP/mmHg	mPAP/mmHg	RV/mg	LV+S/mg	RVHI/%
CON 组 ($n=8$)	24.464 \pm 1.214	16.423 \pm 0.466	0.103 \pm 0.036	0.420 \pm 0.028	0.244 \pm 0.038
PAH 组 ($n=10$)	45.145 \pm 0.623 ¹⁾	35.282 \pm 0.946 ¹⁾	0.246 \pm 0.063 ¹⁾	0.582 \pm 0.032 ¹⁾	0.488 \pm 0.028 ¹⁾
IHH 组 ($n=8$)	25.743 \pm 1.163 ²⁾	17.863 \pm 0.428 ²⁾	0.161 \pm 0.027 ²⁾	0.504 \pm 0.032 ²⁾	0.277 \pm 0.042 ²⁾
IHH+MCT 组 ($n=12$)	27.585 \pm 0.987 ²⁾³⁾	19.456 \pm 1.035 ²⁾³⁾	0.125 \pm 0.024 ²⁾³⁾	0.488 \pm 0.045 ²⁾³⁾	0.256 \pm 0.041 ²⁾³⁾
F 值	11.247	10.143	19.548	25.179	24.434
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与 CON 组比较, $P < 0.05$; 2) 与 CON 组比较, $P > 0.05$; 3) 与 PAH 组比较, $P < 0.05$

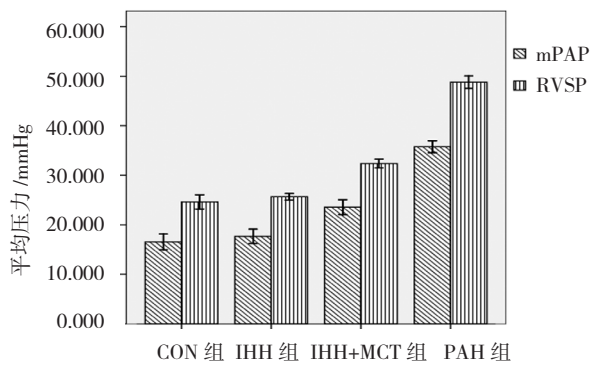


图 1 各组大鼠 RVSP、mPAP 比较

2.3 各组大鼠 RV、LV+S 和 RVHI 比较

4 组大鼠 RV、LV+S、RVHI 比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。PAH 组的 RV、LV+S、RVHI 与其他 3 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), PAH 组高于其他 3 组, IHH+MCT 组的上述指标较 PAH 组显著降低; IHH+MCT 组、IHH 组的指标与 CON 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 IHH+MCT 组和 IHH 组偏高。见表 1 和图 2。

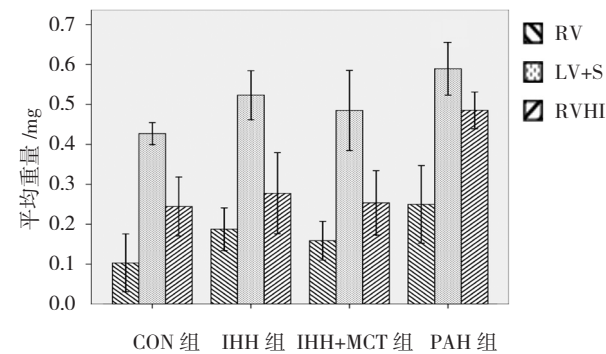


图 2 各组大鼠 RV、LV+S 和 RVHI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

2.4 各组大鼠离体肺动脉的血管功能

在 4 组中, PHE 从 10^{-8} mol/L 到 10^{-5} mol/L 均可引起血管内皮依赖性收缩反应, ACH 从 10^{-8} mol/L 到 10^{-5} mol/L 都可引起血管的内皮依赖性舒张反应, 且以上实验药物对血管的收缩及舒张作用都具有浓度依赖性。

2.4.1 离体肺动脉环对 PHE 的血管内皮依赖性收缩反应 由 PHE 诱导的肺动脉环的血管内皮依赖性收缩功能 PAH 组大鼠与 CON 组大鼠比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), PAH 组减弱 (见表 2), 这种效应在 PHE 的量效关系曲线上表现为曲线的右移 (见图 3)。但是, IHH+MCT 组的内皮依赖性的收缩功能较 PAH 组增强, 即 IHH 预处理 28 d 可改善 PAH 组大鼠受损的肺动脉内皮依赖性收缩功能。

2.4.2 离体肺动脉环对 ACH 的血管内皮依赖性舒张反应 ACH 诱导的肺动脉环的血管内皮依赖性舒张功能 PAH 组大鼠与 CON 组大鼠比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), PAH 组减弱 (见表 2), 这种效应在 ACH 的量效关系曲线上表现为曲线的右移 (见图 4)。

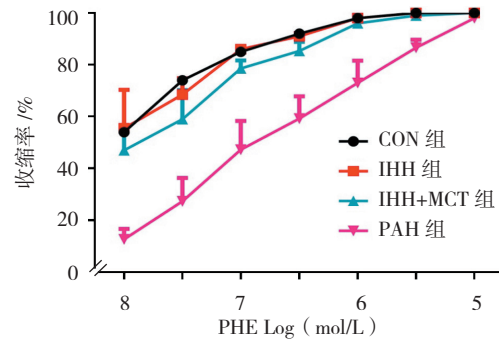


图 3 各组由 PHE 诱导的离体肺动脉环的血管内皮依赖性收缩功能比较

表 2 各组大鼠累积浓度的收缩及舒张效应 %

组别	10^{-8} mol/L	3×10^{-8} mol/L	10^{-7} mol/L	3×10^{-7} mol/L	10^{-6} mol/L	3×10^{-6} mol/L	10^{-5} mol/L	F 值	P 值
PHE									
CON 组	54.631 ± 4.323	74.282 ± 5.371	85.366 ± 5.842	92.135 ± 5.745	98.274 ± 7.485	99.546 ± 4.574	99.983 ± 3.455	24.331	0.000
IHH 组	55.522 ± 5.833 ¹⁾	68.532 ± 6.478 ¹⁾	86.363 ± 8.432 ¹⁾	91.375 ± 6.687 ¹⁾	98.478 ± 8.195 ¹⁾	99.582 ± 9.376 ¹⁾	99.983 ± 3.844 ¹⁾		
IHH+MCT 组	48.393 ± 7.383 ²⁾	62.536 ± 7.488 ²⁾	79.453 ± 4.756 ²⁾	85.567 ± 6.738 ²⁾	96.589 ± 7.485 ²⁾	99.283 ± 8.478 ²⁾	99.967 ± 4.788		
PAH 组	12.673 ± 4.485 ³⁾	27.338 ± 6.739 ³⁾	47.338 ± 6.484 ³⁾	59.333 ± 3.959 ³⁾	73.782 ± 4.749 ³⁾	86.673 ± 4.839 ³⁾	96.456 ± 4.587 ³⁾		
ACH									
CON 组	4.433 ± 5.402	15.283 ± 6.525	24.166 ± 4.147	36.183 ± 6.245	53.574 ± 7.316	71.465 ± 5.778	82.988 ± 5.454	19.247	0.000
IHH 组	3.334 ± 5.712 ¹⁾	12.334 ± 1.522 ¹⁾	21.365 ± 2.337 ¹⁾	30.376 ± 2.517 ¹⁾	47.337 ± 2.084 ¹⁾	67.677 ± 2.519 ¹⁾	79.677 ± 2.086 ¹⁾		
IHH+MCT 组	6.464 ± 2.247 ²⁾	14.676 ± 2.881 ²⁾	21.335 ± 3.219 ²⁾	29.554 ± 3.648 ²⁾	47.335 ± 9.483 ²⁾	67.284 ± 8.478 ²⁾	82.353 ± 3.584 ²⁾		
PAH 组	1.535 ± 1.788 ³⁾	7.338 ± 1.432 ³⁾	12.534 ± 1.485 ³⁾	21.502 ± 2.156 ³⁾	35.482 ± 4.245 ³⁾	42.315 ± 3.537 ³⁾	50.258 ± 2.884 ³⁾		

注: 1) 与 CON 组比较, $P > 0.05$; 2) 与 PAH 组比较, $P < 0.05$; 3) 与 CON 组比较, $P < 0.05$

但是, IHH+MCT 组的内皮依赖性舒张功能较 PAH 组增强, 即 IHH 预处理 28 d 后可改善 PAH 组大鼠受损的肺动脉内皮依赖性舒张功能。

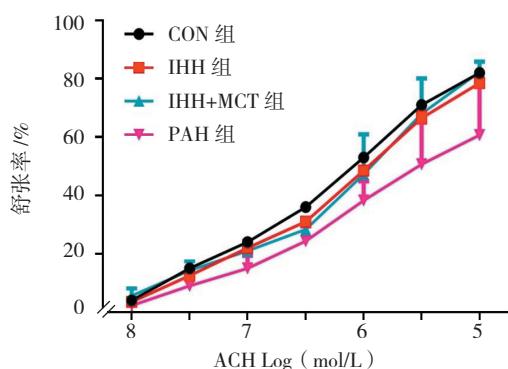


图 4 各组由 ACH 诱导的离体肺动脉环的血管内皮依赖性舒张功能比较

3 讨论

已有研究表明, IHH 对机体多种组织、器官均有益处^[4-6], 例如可保护神经及肝脏等器官组织^[7]; 可对代谢综合征大鼠的血压升高和胰岛素抵抗^[8]; 也有文献报道 IHH 可对抗缺血/再灌注所致心功能损伤及心律失常^[9], 增强机体对缺血、缺氧的耐受性; SANCHIS-GOMAR^[10] 等的研究证明 IHH 对心肌梗死的预防和恢复均有保护作用; FARIAS^[11] 等的研究也证明 IHH 对运动员在常氧运动时红细胞的生成、最大摄氧量和能量消耗具有保护作用。有关 IHH 对机体的有益作用日益受到关注, 但其对 PAH 的预防作用目前国内外报道均少见。

目前关于 PAH 的发病机制尚未完全阐明, 但已明确内皮功能失调是 PAH 发生及发展的重要病理生理基础^[12]。正常情况下血管内皮细胞可分泌内皮依赖性舒张因子 (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) 及内皮依赖性收缩因子 (endothelium-dependent contraction factor, EDCF) 作用于平滑肌细胞而发挥血管活性作用。如果发生内皮功能障碍, 则 NO 等 EDRF 减少或活性降低, 而 O₂ 等 EDCF 释放增加, 使肺血管收缩及重构, 最终导致 PAH, 因此恢复受损的血管内皮功能是治疗 PAH 的重要策略。

本研究发现, 未经过 IHH 预处理的实验组大鼠 MCT 腹腔注射后 2 周, 其肺动脉压力升高, 右心室肥厚, 而这种效应能够被 IHH 预防治疗所消减。因此得出这样的结论: IHH 干预后可降低 MCT 所诱导的升

高的大鼠肺动脉压及右心室肥厚。

LIN 等^[13] 的研究表明 MCT 诱导的 PAH 大鼠离体肺动脉由 ACH 介导的内皮依赖性舒张反应减弱, 其潜在的机制可能是血管平滑肌细胞对 EDCF 的敏感性增高以及对内皮源性的 NO 的反应性降低^[14]。ELIF 等^[15] 将 MCT 诱导的 PAH 大鼠于 21d 后处死, 游离出肺动脉主干做离体肺动脉环实验, 并使用去甲肾上腺素预收缩肺动脉干后观察其由电场刺激介导的舒张反应, 结果显示与正常对照组相比, PAH 组电场刺激介导的舒张功能消失, 这表明 MCT 诱导的 PAH 大鼠电场刺激介导的舒张功能减弱是由于内皮 NO 的产生受抑制而引发。

本研究在血管环灌流实验中发现, 在 MCT 诱导的 PAH 组中, 由 ACH 诱导的内皮依赖性血管舒张反应较正常对照组大鼠降低, 这与 MAM 等^[16] 的研究结果相同。但是, IHH+MCT 组的内皮依赖性舒张功能较 PAH 组增强, 即 IHH 预处理 28 d 后可改善 PAH 组大鼠受损的肺动脉内皮依赖性舒张功能。因此, 通过上述结果笔者推断早期运用 IHH 对 MCT 诱导的 PAH 大鼠肺动脉的舒张功能具有保护作用, 其作用机制可能是由于肺血管结构的改变降低了其对血管收缩物质的反应性, 这与 WITTMER 等^[17] 的研究相同。也有学者研究证实 IHH 能够通过开放动脉血管 KATP 通道和增加 NO 浓度减缓 MCT 诱导的 PAH 的进展, 改善内皮依赖性的血管舒张功能^[18-19]。

本研究应用先进的 DMT Myograph Systems, 为临床治疗 PAH 提供一种预处理的非药物性措施及新的思路, 同时也有助于更加深入地理解 PAH 的病理进展。

参考文献:

- [1] 王俊东, 杨达宽, 李治纲, 等. 野百合碱诱导大鼠肺动脉高压模型的建立 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(28): 5237-5240.
- [2] 邢西迁, 吴绪伟, 吴尚洁, 等. 野百合碱诱导的大鼠肺组织核因子- κ B 的表达及阿托伐他汀对其抑制作用 [J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(9): 1309-1313.
- [3] 江晓丹, 梁晨, 杜淑旭, 等. 内源性二氧化硫对野百合碱诱导肺动脉高压大鼠肺血管炎性反应的调节作用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(1): 55-58.
- [4] HERRERA E A, FARIAS J G, GONZALEZ-CANDIA A, et al. Ω 3 Supplementation and intermittent hypobaric hypoxia induce cardioprotection enhancing antioxidant mechanisms in adult rats [J]. Mar Drugs, 2015, 13(2): 838-860.
- [5] HSIEH Y H, JACONO F J, SIEGEL R E, et al. Respiratory

- modulation of sympathetic activity is attenuated in adult rats conditioned with chronic hypobaric hypoxia[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015, 206: 53-60.
- [6] NUNEZ-ESPINOSA C, FERREIRA I, RIOS-KRISTJANSSON J G, et al. Effects of intermittent hypoxia and light aerobic exercise on circulating stem cells and side population, after strenuous eccentric exercise in trained rats[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2015, 10(2): 132-139.
- [7] SIQUES P I, BRITO J, NAVEAS N, et al. Plasma and liver lipid profiles in rats exposed to chronic hypobaric hypoxia: changes in metabolic pathways[J]. *High Alt Med Biol*, 2014, 15(3): 388-395.
- [8] ZHOU J J, MA H J, LIU Y, et al. The anti-arrhythmic effect of chronic intermittent hypobaric hypoxia in rats with metabolic syndrome induced with fructose[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(4): 227-232.
- [9] MENG X Y, YU H L, GUO M. The effects of intermittent hypobaric hypoxia on myocardial ischemia/reperfusion injury and ZFP580 expression[J]. *Chinese Journal of Applied Physiology*, 2014, 30(5): 396-400.
- [10] SANCHIS-GOMAR F, VINA J, LIPPI G, et al. Intermittent hypobaric hypoxia applicability in myocardial infarction prevention and recovery[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(5): 1150-1154.
- [11] FARIAS J G, ZEPEDA A B, CALAF G M. Melatonin protects the heart, lungs and kidneys from oxidative stress under intermittent hypobaric hypoxia in rats[J]. *Biol Res*, 2012, 45(1): 81-85.
- [12] YAMAN M O, GUNER I, UZUN H, et al. The effects of acute intermittent hypoxia on cardiovascular parameters in normotensive and chronic hypobarichypoxia-induced hypertensive rabbits[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2014, 33(2): 243-250.
- [13] LIN Z H, JIANG Z, HUANG X D, et al. Preventive treatment with atorvastatin ameliorates endothelial dysfunction of small pulmonary arteries in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats[J]. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2017, 39(6): 495-501.
- [14] JUNKO M, KAZUO M. Impaired nitric oxide-dependent responses and their recovery in hypertensive pulmonary arteries of rats[J]. *American Journal of Physiology*, 1994, 266(6): 2476-2488.
- [15] ELIF I O, SERDAR U. Effects of atorvastatin and l-arginine treatments on electrical arterial rings of monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats[J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 5(56): 498-505.
- [16] MAM V, TANBE A F, VITALI S H, et al. Impaired vasoconstriction and nitricoxide-mediated relaxation in pulmonary arteries of hypoxia-and monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 332(2): 455-462.
- [17] WITTMER V L, WAICHERT E J, GAVA P L. Effects of captopril on cardiovascular reflexes and respiratory mechanisms in rats submitted to monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 30: 57-65.
- [18] SIQUES P, LOPEZ DE PABLO A L, BRITO J, et al. Nitric oxide and superoxide anion balance in rats exposed to chronic and long term intermittent hypoxia[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 610474.
- [19] SONG S J, XU Y, LI F F, et al. Effect of chronic intermittent hypobaric hypoxia on contractile activity of arteries in rats[J]. *生理学报*, 2011, 63(3): 205-210.

(张蕾 编辑)