

研究论文

内皮素受体拮抗剂波生坦通过降低肾交感神经活性改善间歇性低氧大鼠的高血压

杨胜昌¹, 郭亚净², 于富洋¹, 陈玲玲³, 李文雅¹, 吉恩生^{1,*}河北中医学院¹生理教研室; ²科研中心, 石家庄 050200; ³杭州市西溪医院药剂科, 杭州 310012

摘要: 本文旨在观察内皮素受体拮抗剂波生坦对慢性间歇性低氧(chronic intermittent hypoxia, CIH)暴露大鼠血压和肾交感神经活性(renal sympathetic nerve activity, RSNA)的影响, 探讨内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)参与CIH诱发血压升高的交感神经兴奋性机制。24只成年雄性SD大鼠随机分为常氧对照组、CIH组及波生坦组; 对照组大鼠暴露于常氧环境, CIH组与波生坦组大鼠暴露于CIH环境3周, 其中波生坦组在每天CIH暴露前给予波生坦灌胃(50 mg/kg)。采用BP-2000血压分析系统测定尾动脉收缩压, 采用PowerLab信号采集系统记录RSNA以及对苯肾上腺素的压力感受性反射敏感性, 采用ELISA法测定大鼠血清中ET-1和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的含量。结果显示: 大鼠血压随CIH暴露时间延长而逐渐升高, 在第7、14和21天与对照组相比均具有统计学差异; CIH暴露显著增强大鼠的RSNA, 抑制压力感受性反射的敏感性; 此外, CIH大鼠血压与血清中ET-1水平呈正相关($r = 0.833$, $P = 0.01$)。波生坦干预明显降低CIH暴露大鼠的收缩压和RSNA, 提高压力感受性反射敏感性, 降低血清NE水平。上述结果提示, ET-1参与了CIH诱发血压升高的过程, 而波生坦通过降低RSNA改善了CIH诱导的高血压。

关键词: 慢性间歇性低氧; 内皮素-1; 高血压; 肾交感神经放电**中图分类号:** R338.8

Bosentan ameliorates hypertension in rats exposed to chronic intermittent hypoxia through inhibiting renal sympathetic nerve activity

YANG Sheng-Chang¹, GUO Ya-Jing², YU Fu-Yang¹, CHEN Ling-Ling³, LI Wen-Ya¹, JI En-Sheng^{1,*}¹Department of Physiology; ²Scientific Research Center, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China; ³Department of Pharmacy, Xixi Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310012, China

Abstract: The purpose of this study is to investigate the effect of the oral endothelin antagonist Bosentan on blood pressure and renal sympathetic nerve activity (RSNA) in rats exposed to chronic intermittent hypoxia (CIH), and to explore the sympathoexcitation mechanism of endothelin-1 (ET-1) in CIH-induced hypertension. Twenty-four male SD rats were randomly divided into normoxia, CIH and Bosentan groups. Rats in the normoxia group were exposed to normoxic environment, and rats in CIH or Bosentan group were exposed to intermittent hypoxia for 3 weeks. Bosentan was given at 50 mg/kg by intragastric administration before intermittent hypoxia exposure in Bosentan group. Systolic blood pressure (SBP) was measured by BP-2000, and the change of RSNA to sodium nitroprusside (SNP) or phenylephrine (PE) was recorded by PowerLab signal acquisition system. Serums of all rats were collected and the contents of ET-1 and norepinephrine (NE) were measured by ELISA. Results showed that blood pressure was gradually increased following CIH exposure compared with the normoxia group during the 3 weeks ($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.001$). The basal RSNA was

Received 2018-01-07 Accepted 2018-05-10

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81170069), the Science and Technology Research Project of Colleges and Universities in Hebei Province of China (No. ZD2017057) and Doctoral Fund of Hebei University of Chinese Medicine (No. BSE2017014).

*Corresponding author. Tel: +86-311-89926098; E-mail: jesphy@126.com

increased and baroreflex sensitivity was decreased in rats exposed to CIH. Furthermore, the blood pressure was positively correlated with the level of ET-1 in serum in rats exposed to CIH ($r = 0.833$, $P = 0.01$). Bosentan administration significantly decreased SBP and basal RSNA, increased the baroreflex sensitivity, and decreased serum NE level in rats exposed to CIH. These results suggest that ET-1 is related with blood pressure elevation in rats exposed to CIH, and Bosentan reverses CIH-induced hypertension by decreasing RSNA.

Key words: chronic intermittent hypoxia; endothelin-1; hypertension; renal sympathetic nerve activity

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是最常见的睡眠障碍疾病, 其诱发的高血压严重危害患者的身体健康, 被认为是高血压的一个独立危险因素^[1, 2]。有数据表明, OSA 发病率呈逐年上升趋势, OSA 患者中有 50% 伴有高血压, 而高血压患者中有 30%~40% 患有 OSA^[3, 4]。在 OSA 患者中, CIH 是诱发夜间血压升高以及日间持续高血压的起始因素和关键机制。同时, 动物和临床实验都已经证实间歇性低氧可以诱发持续的继发性血压升高。

内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 作为内皮细胞产生的一种具有收缩血管作用的生物活性多肽, 在高血压的形成中发挥了重要的调节作用^[5]。临床及动物实验均显示间歇性低氧可诱导 ET-1 水平上调^[6, 7], 其通过增强颈动脉体化学感受性反射以及降低压力感受器反射途径增加交感传出, 进而与高血压的发生和发展密切相关^[8, 9]。虽然目前关于交感神经系统兴奋性在 OSA 诱发高血压中的参与机制并不完全明确, 但是肾交感神经可能是参与间歇性低氧导致血压升高的特异作用部位。Fletcher 等研究显示, 6-羟多巴胺毁损交感神经末梢可以阻止 35 天间歇性低氧暴露大鼠的血压升高, 特别是肾交感神经在其中发挥了关键性作用^[10]。进一步的证据表明, 去肾交感神经支配也有助于预防 OSA 诱导的血压升高^[11]。

波生坦 (Bosentan) 作为非选择性内皮素受体拮抗剂, 已有研究报道其可以改善缺氧诱导的炎症性血管重塑, 降低 OSA 患者血压的升高和肌肉交感神经活性的增强^[12]。而且, 内皮素受体拮抗剂还可以降低心力衰竭家兔的肾交感神经活性 (renal sympathetic nerve activity, RSNA)^[13]。然而, 关于波生坦对间歇性低氧条件下 RSNA 的影响尚不明确。本研究在建立慢性间歇性低氧 (chronic intermittent hypoxia, CIH) 大鼠模型的基础上, 进一步明确血清 ET-1 水平与血压升高之间的关系, 同时应用波生坦探讨 ET-1 在 CIH 诱导高血压中的 RSNA 机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物 成年雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 24 只, 体重为 (200 ± 10) g, 购于河北医科大学实验动物中心。实验动物置于恒温条件下饲养, 自由进食、饮水, 自然光照节律。本研究的动物实验方案经河北中医学院实验动物伦理委员会审核和批准。

1.2 仪器试剂 动物慢性间歇性低氧装置 (Oxycycler Model 84) 购自美国 BioSpherix 公司; BP-2000 血压分析系统购自美国 Apex 公司; PowerLab 信号采集系统购自 AD Instruments; DP301 生物放大器购自 Warner Instruments。波生坦片购自爱可泰隆医药技术有限公司; 硝普钠和苯肾上腺素均购自 Solarbio 公司; ET-1 和去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 酶联免疫吸附试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。

1.3 动物模型的分组及建立 24 只健康 SD 大鼠在恒温 and 12 h 照明时间的情况下, 自由饮食, 适应性饲养一周。一周后将 24 只 SD 大鼠随机分成 3 组: 常氧对照组 (normoxia)、CIH 组和波生坦组。在动物正常休息的白天进行造模, 将 CIH 组及波生坦组大鼠放入动物慢性间歇性低氧装置。前 1.5 min 向舱内充入 100% 氮气使 O_2 浓度降至 9%, 后 1.5 min 充入医用氧 ($> 99.5\%$) 使 O_2 浓度升至 21%, 每一循环 3 min, 每天 8:00 am~4:00 pm 上舱 8 h, 共 21 天。常氧对照组大鼠置于低氧舱内, 但向舱内充入空气。每天上舱前半小时, 波生坦组灌胃波生坦片混悬液 (50 mg/kg), 常氧对照组及 CIH 组灌胃等体积生理盐水。

1.4 大鼠尾动脉压测量 利用 BP-2000 血压分析系统, 造模前 3 天测量尾动脉收缩压 (systolic blood pressure, SBP), 取平均值作为大鼠基础血压值。造模期间每 7 天下舱后测量各组大鼠血压。

1.5 酶联免疫吸附法测定血清中 ET-1 和 NE 含量

乙醚麻醉大鼠后于目内眦取血 1 mL, 室温放置 30 min 后, 1 500 g 离心 15 min, 分离血清, 取上清保存于 -80°C 低温冰箱, 待用。分别加适当稀

释的待检样品 100 μL 于 ET-1 或 NE 抗体包被的反应孔中, 按照试剂盒实验流程进行 ET-1 和 NE 浓度的测定。

1.6 肾神经电活动记录 大鼠腹腔注射 25% 乌拉坦 (5 mg/kg) 麻醉, 右侧股部备皮并剪开, 充分暴露、分离股动静脉。将充满肝素钠 (0.3%) 液体的 PE 管朝心脏方向插入股动脉, PE 管另一端通过注射器连接压力感受器, 通过 PowerLab 进行图像采集、分析和处理, 采样率 4 kHz。之后, 大鼠置于右侧卧位, 手术暴露肾脏。在冷光解剖显微镜下找到左侧肾神经后轻轻挂于双极铂金丝电极上, 用液体石蜡覆盖。记录正常状态下肾神经的放电情况。在大鼠肾神经记录正常状态下, 股静脉给予硝普钠 (5×10^{-2} g/L, 1 mL/kg) 以诱导肾神经放电出现最高值。将肾神经正常状态放电值与给予硝普钠后的放电最高值之比 (基础 RSNA) 作为统计学数据, 对各组肾神经电活动作比较。在大鼠肾神经记录正常状态下, 股静脉给予苯肾上腺素 (1×10^{-4} mol/L, 0.3 mL), 诱导血压增高反射性引起肾神经放电减弱。以给予苯肾上腺素前后肾神经的放电值与血压值的变化幅度之比 ($\Delta\text{RSNA}/\Delta\text{SBP}$) 作为压力感受性反射敏感性指标进行比较。

1.7 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行分析处理。数据以 mean $\pm$ SEM 表示, 多组间比较采

用单因素方差分析 (ANOVA), 组间两两比较采用最小显著性差异法 (LSD), 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 波生坦对 CIH 暴露大鼠血压的影响

伴随间歇性低氧暴露时间的延长, 大鼠尾动脉 SBP 呈现逐渐升高趋势。与常氧对照组相比, CIH

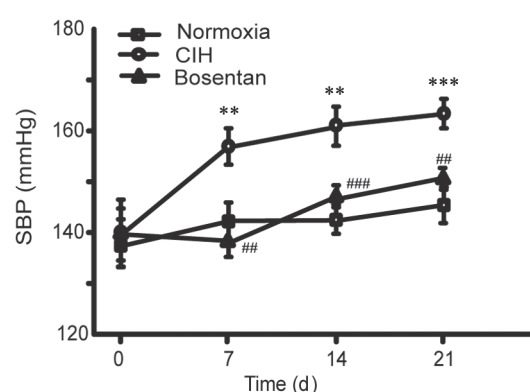


图 1. 波生坦对慢性间歇性低氧暴露大鼠高血压的影响
Fig. 1. Effect of Bosentan on hypertension in rats exposed to chronic intermittent hypoxia (CIH) during 21 days. SBP: systolic blood pressure. Values are mean $\pm$ SEM, $n = 8$ in each group. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs normoxia group; ### $P < 0.01$, #### $P < 0.001$ vs CIH group.

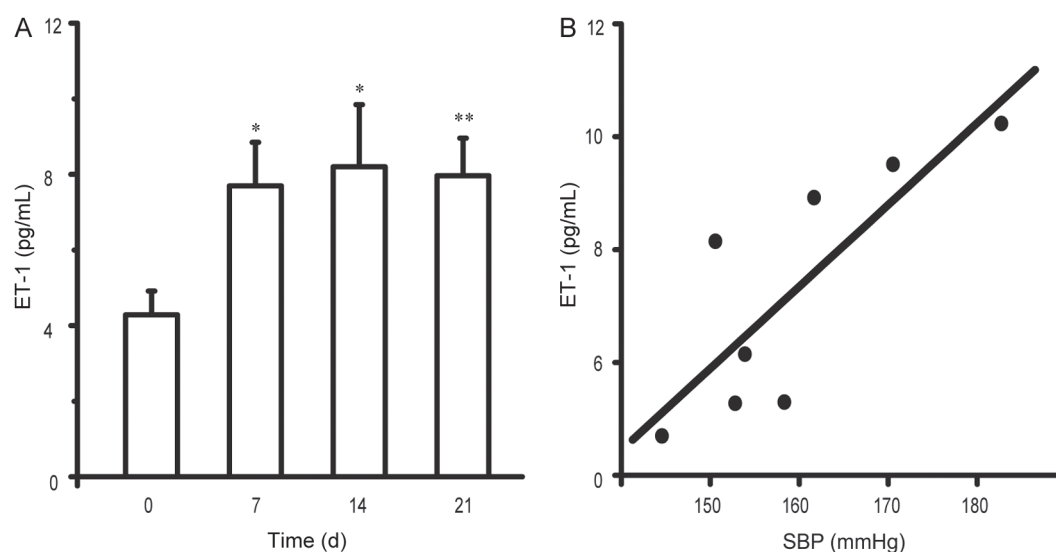


图 2. 慢性间歇性低氧暴露大鼠血清 ET-1 浓度与血压的相关性分析

Fig. 2. ET-1 concentration in serum and blood pressure in rats exposed to chronic intermittent hypoxia (CIH). A: ET-1 concentration in serum before CIH exposure (0 d) and on the 7th, 14th, 21st day after CIH exposure. Values are mean $\pm$ SEM, $n = 8$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs 0 d. B: Correlation analysis of ET-1 concentration in serum and blood pressure on the 21st day after CIH exposure. SBP: systolic blood pressure. $r = 0.833$, $P = 0.01$.

暴露 7 天、14 天以及 21 天大鼠尾动脉 SBP 显著升高 ($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。与 CIH 大鼠相比, 波生坦干预大鼠尾动脉 SBP 显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.001$, $P < 0.01$) (图 1)。

2.2 CIH大鼠血清ET-1水平增加与血压升高的关系

与上舱前相比, CIH 暴露 7、14、21 天大鼠血清 ET-1 含量分别显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.05$, $P < 0.01$)。对 CIH 暴露 21 天大鼠血压与血清 ET-1 水平进行相关性分析, 结果显示 CIH 大鼠血压与血清 ET-1 含量呈正相关 ($r = 0.833$, $P = 0.01$) (图 2)。

2.3 波生坦对CIH大鼠肾交感神经基础放电的作用

我们应用 PowerLab 记录大鼠的肾交感神经放电情况, 结果显示 CIH 组大鼠对硝普钠诱发的 RSNA 升高幅度明显低于常氧对照组, 而波生坦可上调 CIH 大鼠对硝普钠的反应性。统计学结果显示,

大鼠暴露于间歇性低氧环境 21 天, 其基础 RSNA 显著升高, 与常氧对照组相比具有统计学意义 ($P < 0.001$); 与 CIH 组相比, 波生坦干预大鼠基础 RSNA 明显下降 ($P < 0.001$) (图 3)。结果提示, 波生坦改善 CIH 大鼠的高血压与降低肾交感神经的基础放电有关。

2.4 波生坦对CIH大鼠压力感受性反射敏感性的作用

在大鼠肾神经记录正常状态下, 股静脉给予苯肾上腺素 (1×10^{-4} mol/L, 0.3 mL) 观察压力感受性反射情况。结果可见, CIH 组大鼠 $\Delta RSNA/\Delta SBP$ 值明显低于常氧对照组 ($P < 0.001$); 而波生坦干预大鼠 $\Delta RSNA/\Delta SBP$ 值明显高于 CIH 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (图 4)。结果提示, CIH 诱导的血压升高还与压力感受性反射敏感性的下降有关,

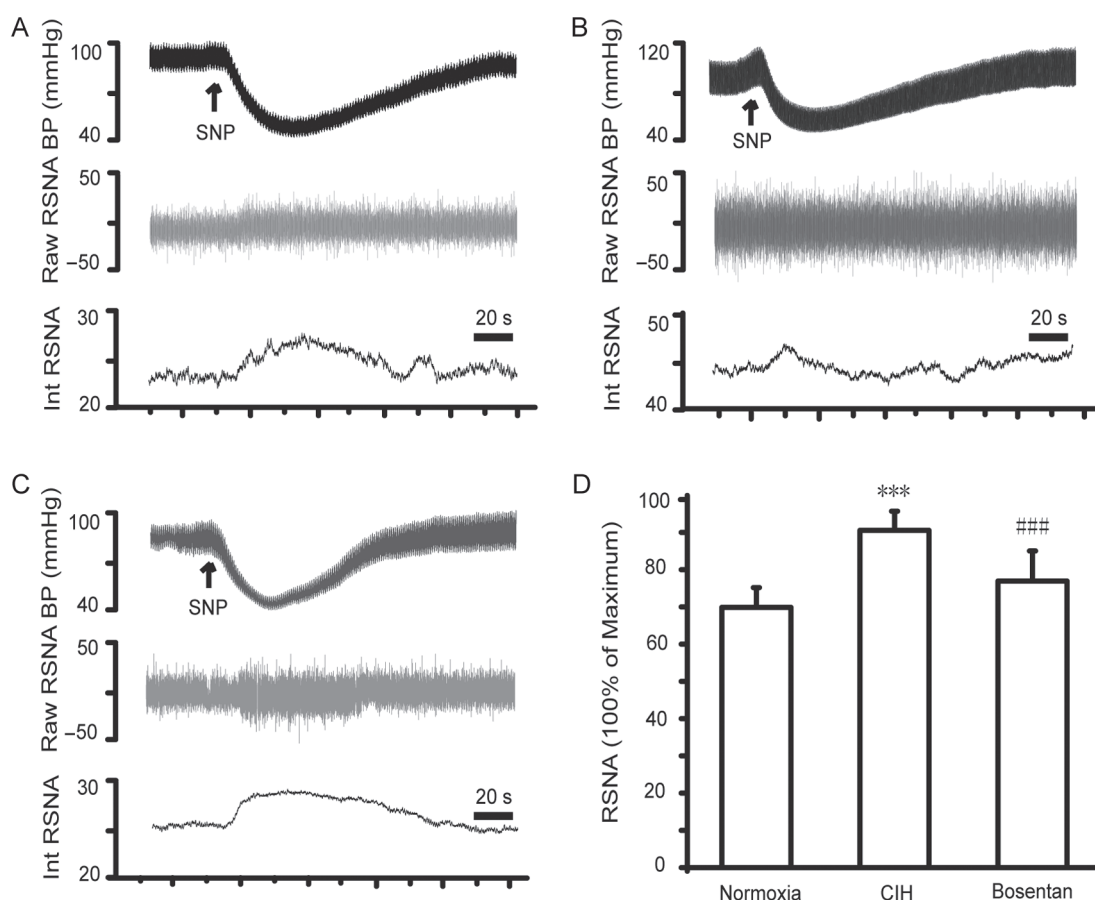


图 3. 波生坦对CIH大鼠肾交感神经基础放电的作用

Fig. 3. Effect of Bosentan on basal renal sympathetic nerve activity (RSNA) in rats exposed to chronic intermittent hypoxia (CIH). A: Normoxia group; B: CIH group; C: Bosentan group. Raw RSNA means original discharge. Int RSNA means discharge integral. D: RSNA was significantly increased in CIH group, and Bosentan reversed RSNA augmentation compared to CIH group. The arrows above the SNP mean sodium nitroprusside administration. *** $P < 0.001$ vs Normoxia group; ### $P < 0.001$ vs CIH group.

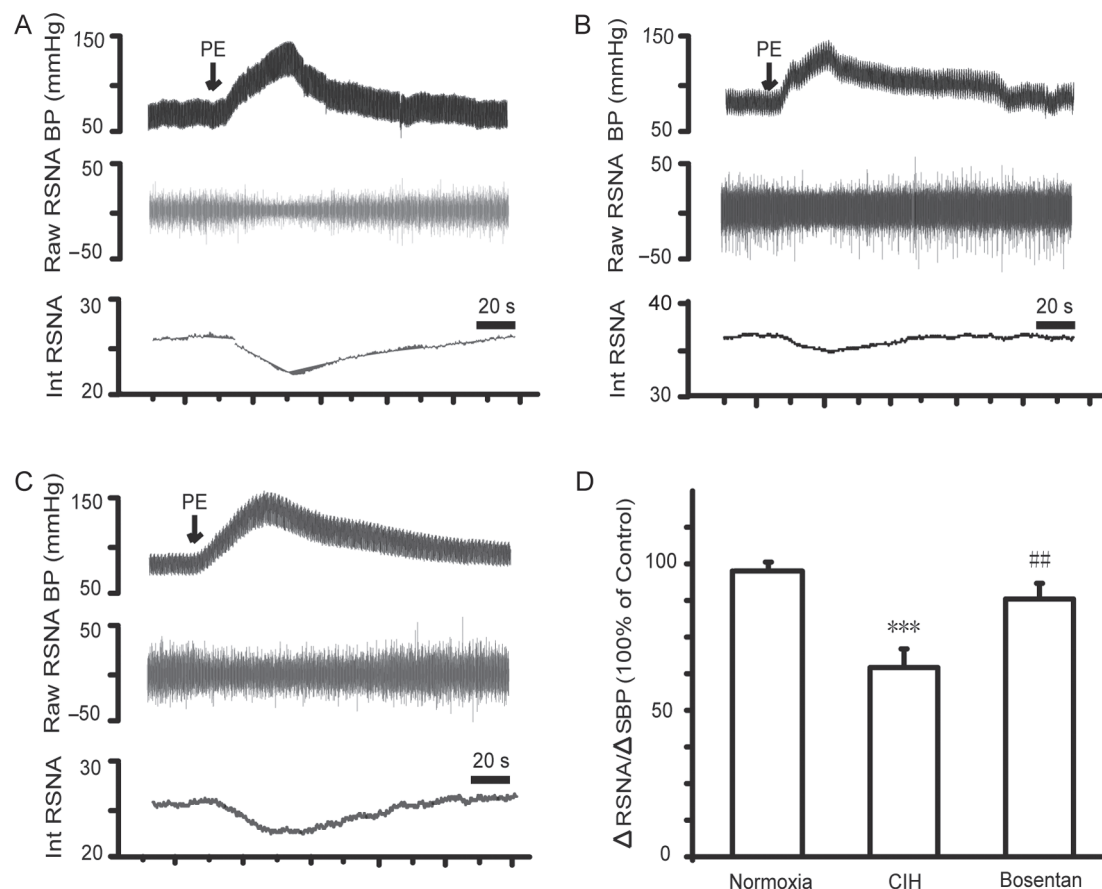


图 4. 波生坦对肾交感神经压力感受性反射的作用

Fig. 4. Effect of Bosentan on baroreceptor reflex of renal sympathetic nerve activity (RSNA) in rats exposed to chronic intermittent hypoxia (CIH). A: Normoxia group; B: CIH group; C: Bosentan group; D: Baroreflex was significantly decreased in CIH group compared with normoxia group, and Bosentan increased the sensitivity of baroreflex compared to CIH group. The arrows under the PE means phenylephrine administration. *** $P < 0.001$ vs Normoxia group; ## $P < 0.01$ vs CIH group.

而波生坦干预上调了压力感受性反射的敏感性，进而减轻了 CIH 诱导的血压升高。

2.5 波生坦对 CIH 大鼠血清 NE 水平的影响

CIH 组大鼠血清中 NE 的浓度随造模时间延长呈现逐渐升高趋势，与血压变化趋势一致，提示 NE 作为重要的体液因素参与了 CIH 诱导的高血压的进程。统计学结果显示 CIH 暴露 7 天、14 天以及 21 天大鼠血清 NE 的水平均较常氧对照组明显升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$), 提示交感-肾上腺髓质系统参与了 CIH 诱导的血压升高，而波生坦干预明显降低 CIH 大鼠血清 NE 水平，与 CIH 组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 5)。

3 讨论

本研究关注 ET-1 在间歇性低氧诱导血压升高

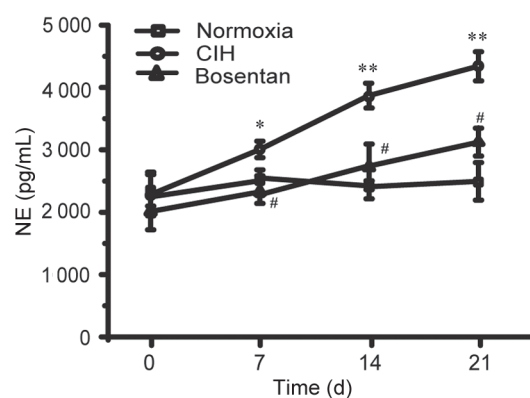


图 5. 波生坦对慢性间歇性低氧大鼠血清去甲肾上腺素水平的影响

Fig. 5. Effect of Bosentan on norepinephrine (NE) concentration in serum of rats exposed to chronic intermittent hypoxia (CIH). Values are mean $\pm$ SEM, $n = 8$ in each group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Normoxia group; # $P < 0.05$ vs CIH group.

中的神经调节机制, 探讨了 ET-1 对肾交感神经兴奋以及压力感受性反射敏感性的作用。我们的研究结果显示: (1) 血清 ET-1 水平与 CIH 诱导的血压升高密切相关, 并且内皮素受体非选择性受体拮抗剂波生坦可以显著降低 CIH 暴露大鼠的高血压; (2) 波生坦可以抑制 CIH 诱导的肾交感神经过度兴奋以及改善压力感受性反射敏感性的下降; (3) 波生坦可以明显降低 CIH 暴露大鼠血清中 NE 的水平。研究结果提示 ET-1 参与 CIH 诱发血压升高肾交感神经调节机制。

本研究观察了 CIH 期间大鼠血压的变化趋势, 显示 CIH 组大鼠血压随造模时间延长而逐渐升高。有研究显示, 间歇性低氧在增加化学感受器敏感性的同时抑制压力感受器反射活动, 进一步上调缩血管交感神经活性, 升高血压。另外, 体液中血管收缩活性物质如 ET-1 的增加可上调血管平滑肌张力^[14]。ET-1 还可通过化学和压力感受器反射途径参与交感神经兴奋性的增加^[7, 15, 16]。ET-1 是一种由 21 个氨基酸残基构成的内源性血管收缩物质, 通过两种受体亚型 ETA 和 ETB 起作用^[17]。ETA 主要表达在平滑肌细胞上, 起到调节血管收缩和平滑肌细胞增殖的作用。ETB 则表达在内皮及平滑肌细胞上, 并在两种细胞中分别起到收缩与舒张两种相反的作用^[18, 19]。本研究结果显示内皮素受体非选择性拮抗剂波生坦可明显降低 CIH 大鼠的血压升高。相关分析提示 CIH 组大鼠血清中 ET-1 水平的增加与大鼠尾动脉 SBP 的升高呈正相关, 这也进一步证实了 ET-1 通过与其受体结合参与了 CIH 诱导血压升高的进程。

目前有关 ET-1 在血压调节及在 CIH 高血压发病中的作用机制尚未完全阐明, 有研究表明, ET-1 可能通过激活交感神经引起血压升高。Rey 等的研究显示 CIH 可以引起颈动脉体 ETA 受体表达增加及 ET-1 水平的提升, 从而导致颈动脉体化学感受器敏感性的提升, 使得交感神经活性增强, 诱发高血压^[8, 20]。而 ETA 受体同样存在于室旁核、孤束核和延髓头端腹外侧区等位置, 提示 ET-1 也可能通过中枢发挥作用。我们先前研究也提示间歇性低氧可以上调中枢对 ET-1 的敏感性, 参与心血管活动的调节^[21]。ET-1 可通过与穹窿下器官 (subfornical organ, SFO) 的 ET-A 受体结合增加其向下丘脑室旁核 (hypothalamic paraventricular nucleus, PVN) 的大细胞神经元的兴奋性传递, 进而促进血管升压素释

放, 升高血压。而且, PVN 神经元通过与心交感神经 / 肾交感神经联系参与交感神经活性的调节。侧脑室注射 ET-1 引起大鼠高血压, 预先损毁 PVN 可以消除这一反应^[22, 23]。目前认为肾交感神经可能是负责间歇性低氧导致血压升高的特异作用部位, 而去肾交感神经支配也有助于预防 OSA 诱导的血压升高^[11]。本研究结果显示, 波生坦能够降低 CIH 引起的 RSNA 增强, 提示 ET-1 参与 CIH 诱导的血压升高与 RSNA 增强有关。

苯肾上腺素诱导交感神经放电的下降幅度明显减小, 提示压力感受反射的下降也在 CIH 引起的高血压中起到了重要的作用^[9, 24]。本研究结果显示, 波生坦可以通过改善压力感受性反射敏感性的下降进而降低 CIH 诱导的血压升高。已知, 肾交感神经兴奋除了上调肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统以外, 还可上调机体交感系统的活性。为了进一步明确 ET-1 参与 CIH 诱导血压升高的交感神经过度兴奋机制, 我们监测了波生坦对 CIH 大鼠血清 NE 浓度的影响。结果显示, CIH 大鼠血清 NE 浓度明显增高, 而波生坦降低血清 NE 浓度与其降低肾交感神经的兴奋性有关。

综上所述, 本研究表明 ET-1 与 CIH 诱导的大鼠血压升高密切相关, 内皮素受体拮抗剂波生坦干预明显降低血压, RSNA 增强以及压力感受性反射的下降可能是 ET-1 参与 CIH 大鼠血压升高的神经机制。

参考文献

- 1 Moore T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmstrom K. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117(6): 1597-1602.
- 2 Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(7): 610-616.
- 3 Peppard PE YT, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342(19): 1378-1384.
- 4 Calhoun DA. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12(3): 189-195.
- 5 Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, Pollock DM, Schiffrin EL, Webb DJ. Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on. *Hypertension* 2008; 52(3): 452-459.

- 6 Zamarron-Sanz C, Ricoy-Galbaldon J, Gude-Sampedro F, Riveiro-Riveiro A. Plasma levels of vascular endothelial markers in obstructive sleep apnea. *Arch Med Res* 2006; 37(4): 552–555.
- 7 Kanagy NL, Walker BR, Nelin LD. Role of Endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension* 2001; 37(2 Pt 2): 511–515.
- 8 Rey S, Del Rio R, Iturriaga R. Contribution of endothelin-1 to the enhanced carotid body chemosensory responses induced by chronic intermittent hypoxia. *Brain Res* 2006; 1086(1): 152–159.
- 9 Peng YJ, Nanduri J, Zhang X, Wang N, Raghuraman G, Seagard J, Kumar GK, Prabhakar NR. Endothelin-1 mediates attenuated carotid baroreceptor activity by intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* (1985) 2012; 112(1): 187–196.
- 10 Fletcher EC, Lesske J, Culman J, Miller CC, Unger T. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. *Hypertension* 1992; 20(5): 612–619.
- 11 Witkowski A, Kadziela J. Obstructive sleep apnoea, resistant hypertension and renal denervation. *EuroIntervention* 2013; Suppl R: R105–R109.
- 12 Janssen C, Pathak A, Grassi G, van de Borne P. Endothelin contributes to the blood pressure rise triggered by hypoxia in severe obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2017; 35(1): 118–124.
- 13 Liu JL, Pliquett RU, Brewer E, Cornish KG, Shen YT, Zucker IH. Chronic endothelin-1 blockade reduces sympathetic nerve activity in rabbits with heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280(6): R1906–R1913.
- 14 Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, Somers VK. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102(21): 2607–2610.
- 15 Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004; 27(1): 123–128.
- 16 Sunderram J, Androulakis IP. Molecular mechanisms of chronic intermittent hypoxia and hypertension. *Crit Rev Biomed Eng* 2012; 40(4): 265–278.
- 17 Schiffrin EL. State-of-the-Art lecture. Role of endothelin-1 in hypertension. *Hypertension* 1999; 34(4 Pt 2): 876–881.
- 18 Miyauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 391–415.
- 19 Shetty SS, Okada T, Webb RL, DelGrande D, Lappe RW. Functionally distinct endothelin B receptors in vascular endothelium and smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191(2): 459–464.
- 20 Rey S, Del Rio R, Iturriaga R. Contribution of endothelin-1 and endothelin A and B receptors to the enhanced carotid body chemosensory responses induced by chronic intermittent hypoxia. *Adv Exp Med Biol* 2008; 605: 228–232.
- 21 Huang J, Xie T, Wu Y, Li X, Lusina S, Ji ES, Xiang S, Liu Y, Gautam S, Weiss JW. Cyclic intermittent hypoxia enhances renal sympathetic response to ICV ET-1 in conscious rats. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 171 (2): 83–89.
- 22 Rossi NF, O’Leary DS, Woodbury D, Chen H. Endothelin-1 in hypertension in the baroreflex-intact SHR: a role independent from vasopressin release. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279(1): E18–E24.
- 23 Chen J, He L, Dinger B, Stensaa L, Fidone S. Role of endothelin and endothelin A-type receptor in adaptation of the carotid body to chronic hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282(6): L1314–L1323.
- 24 Lai CJ, Yang CC, Hsu YY, Lin YN, Kuo TB. Enhanced sympathetic outflow and decreased baroreflex sensitivity are associated with intermittent hypoxia-induced systemic hypertension in conscious rats. *J Appl Physiol* (1985) 2006; 100(6): 1974–1982.