

慢性间歇性缺氧对大鼠茎突舌肌的影响及作用机制

吉睿¹, 刘雅洁², 王佳琪¹, 史雅文¹, 张炜明³, 殷敏¹

1. 南京医科大学第一附属医院 耳鼻咽喉科, 江苏 南京 210029

2. 南京医科大学附属淮安第一医院 耳鼻咽喉科, 江苏 淮安 223300

3. 南京医科大学第一附属医院 病理科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 探讨慢性间歇性缺氧 (chronic intermittent hypoxia, CIH) 对大鼠茎突舌肌形态结构及收缩功能相关蛋白表达的影响, 并分析血清素 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 在其中的调控作用。 **方法** 将 30 只雄性 SD 大鼠随机分为常氧对照组和 CIH 组; CIH 组进一步分为 3 周 (3wCIH)、5 周 (5wCIH) 及 8 周 (8wCIH) 暴露组。于相应时间点取茎突舌肌组织, 采用苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色观察其形态结构, 免疫组织化学法检测 5-HT、5-HT 2A 受体、兰尼碱受体 (ryanodine receptor, RYR) 及肌浆网钙 ATP 酶 (sarcoendoplasmic reticulum Ca²⁺-transporting ATPase, SERCA) 蛋白表达水平。 **结果** 与对照组相比, 各 CIH 组大鼠茎突舌肌出现肌纤维排列紊乱、间距增大及细胞核分布杂乱等形态学改变, 且损伤程度随缺氧时间延长而加重。免疫组织化学结果显示, 与对照组相比, 3wCIH 组 5-HT ($P < 0.01$) 及 5-HT 2A 受体 ($P < 0.05$) 表达上调, 且高于 5wCIH 与 8wCIH 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 各 CIH 组 (3wCIH、5wCIH、8wCIH) 的 RYR 表达量随时间呈持续下降趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); SERCA 表达量在 5wCIH 组和 8wCIH 组降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 总体呈时间依赖性下降趋势。 **结论** 长期 CIH 可导致茎突舌肌结构损伤, 伴随 5-HT 能神经调控的代偿机制失效以及钙调控蛋白表达下调, 最终引起收缩功能受损。

关键词: 慢性间歇性缺氧; 茎突舌肌; 血清素

中图分类号: R76

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2026)02-0044-05

引用格式: 吉睿, 刘雅洁, 王佳琪, 等. 慢性间歇性缺氧对大鼠茎突舌肌的影响及作用机制[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2026, 40(2):44-48. Ji Rui, LIU Yajie, WANG Jiaqi, et al. The effects of chronic intermittent hypoxia on the styloglossus muscle in rats and its mechanism of action[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2026, 40(2):44-48.

The effects of chronic intermittent hypoxia on the styloglossus muscle in rats and its mechanism of action

Ji Rui¹, Liu Yajie², Wang Jiaqi¹, Shi Yawen¹, Zhang Weiming³, Yin Min¹

1. Department of Otorhinolaryngology, The First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China

2. Department of Otorhinolaryngology, Huaian First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huaian 223300, Jiangsu, China

3. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China

Abstract: Objective To investigate the effects of chronic intermittent hypoxia (CIH) on the morphological structure and expression of contraction-related proteins in the styloglossus muscle of rats, and to analyze the regulatory role of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) in this process. **Methods** Thirty male Sprague Dawley (SD) rats were randomly divided into a normoxic control group and a CIH group, which was further subdivided into 3-week (3wCIH), 5-week (5wCIH), and 8-week (8wCIH) exposure groups. At the respective time points, styloglossus muscle tissues were collected, hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe their morphological structure, and immunohistochemistry was employed to detect the protein expression levels of 5-HT, 5-HT 2A receptor, ryanodine receptor (RYR), and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-transporting ATPase (SERCA). **Results** Compared with the control group, the rats in each CIH group exhibited morphological changes in the styloglossus muscle, such as disordered muscle fiber arrangement, increased spacing, and chaotic distribution of cell nuclei, with the severity of damage increasing with prolonged hypoxia. Immunohistochemical results showed that compared with the control group, the expression of 5-HT ($P < 0.01$) and 5-HT 2A receptor ($P < 0.05$) was upregulated in the 3wCIH group, and was higher than that in the 5wCIH and 8wCIH groups, with statistically significant differences ($P < 0.001$). The expression of RYR in each CIH group (3wCIH, 5wCIH, 8wCIH) showed a continuous downward trend over time, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The expression of SERCA decreased in the 5wCIH and 8wCIH groups, with statistically significant differences ($P < 0.01$), showing an overall time-dependent downward

trend. **Conclusion** Long-term CIH can lead to structural damage to the styloglossus muscle, accompanied by the failure of the compensatory mechanism regulated by 5-HTergic nerves and downregulation of calcium-regulatory protein expression, ultimately causing impaired contraction function.

Key words: Chronic intermittent hypoxia; Styloglossus muscle; 5-hydroxytryptamine

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是一种常见的全身性疾病,其主要病理表现为睡眠期间上气道反复塌陷,引发呼吸暂停或通气不足,从而导致慢性间歇性缺氧 (chronic intermittent hypoxia, CIH) 和睡眠片段化^[1]。上气道的开放程度依赖于舌肌群的协调运动,尤其是由舌下神经核背侧与腹侧分支分别支配的缩舌肌 (如茎突舌肌) 和伸舌肌 (如颏舌肌) 的协同调节^[2-3]。研究表明,二者共同激活可显著提高气道壁硬度,降低其顺应性,从而有效对抗气道塌陷^[4-6]。血清素 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 作为一种重要神经调质,参与介导舌下运动神经元的兴奋性驱动,可能在 CIH 条件下发挥代偿性调控作用^[7-8]。

尽管已有研究报道 CIH 可诱导颏舌肌中 5-HT 信号通路发生代偿性上调及钙稳态调控蛋白异常^[9],但目前对协同肌群中茎突舌肌在 CIH 进程中的响应机制仍知之甚少。值得注意的是,临床证据表明 OSA 患者睡眠期间缩舌肌激活不足可能显著增加上气道塌陷风险^[10]。因此,系统阐明 CIH 条件下茎突舌肌的分子与功能变化具有重要临床意义。

基于上述背景,本研究通过建立 CIH 大鼠模型,系统观察不同缺氧点大鼠茎突舌肌的组织结构变化,并采用免疫组织化学方法定量检测以下蛋白的表达水平:5-HT 信号分子 (5-HT 及其 2A 受体) 以及钙调控关键蛋白。其中,钙调控关键蛋白包括兰尼碱受体 (ryanodine receptor, RYR) 和肌浆网钙 ATP 酶 (sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} -transporting ATPase, SERCA),旨在从时序性角度揭示茎突舌肌在 CIH 条件下的适应与损伤机制,为深入理解 OSA 上气道功能障碍提供新的实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

30 只清洁级健康成年雄性 Sprague Dawley (SD) 大鼠 (8 周龄,体质量 180~200 g),由江苏省动物实验中心提供。大鼠饲养于标准环境中:温度 $24\pm 2^\circ\text{C}$,相对空气湿度 40%;采用 12 h 光照/12 h 黑暗的昼夜循环模式,并自由摄取食物和水。将大鼠随机分为常氧对照组、3 周间歇性缺氧组 (3wCIH)、5 周间歇性缺氧组 (5wCIH) 和 8 周间歇

性缺氧组 (8wCIH)。本实验经南京医科大学实验动物伦理委员会审批通过 (IACUC 1901047)。

1.1.2 主要试剂与仪器

兔 5-HT 多克隆抗体、兔 5-HT 2A 多克隆抗体、兔 RYR 多克隆抗体、兔 SERCA 多克隆抗体购自北京博奥森生物技术有限公司;苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色试剂盒购自上海碧云天生物技术公司;低氧舱购自南京新飞分析仪器有限公司。

1.2 方法

1.2.1 大鼠 CIH 动物模型制备

基于氮气稀释原理,将 CIH 组大鼠置于低氧舱内饲养,通过调节氧气和氮气的流量,使舱内氧浓度在 5% 至 21% 之间循环变化。为模拟间歇性缺氧/复氧事件,每 2 min 为一个循环:先通入 1 min 氮气,随后通入 1 min 压缩空气;每天进行 8 h (从 8:30 到 16:30);结束后大鼠转移至正常氧浓度环境中饲养。对照组大鼠始终饲养于氧浓度维持在 21% 的常氧舱中。上述造模周期分别设置为 3 周、5 周和 8 周。

1.2.2 采集大鼠茎突舌肌组织

在造模结束后的第 2 天,采用静脉注射 2% 戊巴比妥钠 (质量体积分数,剂量为 40 mg/kg) 的方式对大鼠进行全身麻醉。通过观察其肢体回缩反射和眼睑反射以评估麻醉深度是否充分。随后,将大鼠固定于手术板上,置于解剖盘中,剃去胸前区毛发,并用酒精进行皮肤消毒。切开皮肤后,逐层分离组织,充分暴露并游离心脏;剪开右心房,经左心室将灌注针插至升主动脉起始部。首先快速灌注生理盐水,直至肝脏颜色转为苍白、右心房流出液清亮,表明血液已被充分清除。随后,缓慢灌注 4% 多聚甲醛 (质量体积分数) 进行固定,直到动物肝脏变硬,尾部僵直,提示灌注固定完成。

采用颈部正中腹侧入路,逐层分离颈部软组织,暴露茎突舌肌于颞骨茎突处的肌腱附着点。沿肌纤维走向向下钝性分离至舌侧边缘,完整取得茎突舌肌标本。将取得的组织样本置于 4% 多聚甲醛溶液 (质量体积分数) 中,于 4°C 条件下固定保存,供后续实验使用。

1.2.3 大鼠茎突舌肌 HE 染色

肌肉组织经常规脱水、透明化处理后,用 PBS 冲洗,随后进行石蜡包埋。包埋后的蜡块在冷冻切片机上切成 $4\ \mu\text{m}$ 厚度的连续切片。切片经展片、

贴片后置于 60 °C 烘箱中烘烤 2 h, 将水汽烘干, 以去除水分并增强组织与载玻片的粘附性。随后将切片置于玻片架上进行脱蜡处理。

染色步骤如下: 将切片浸置于苏木素染液中染色 7 min, 自来水慢速冲洗 2 min; 再浸置于 1% HCl 的乙醇溶液(质量体积分数)中分化 2~3 s; 水洗后置于自来水中浸泡 5~7 min 以返蓝。随后将切片轻浸于 1% 伊红染液染色 2~4 min, 自来水冲洗 1~2 min。

脱水与透明处理: 将切片按依次浸入体积分数为 70%、80%、90%、95% 乙醇中各 1 min 进行梯度脱水, 再分别经无水乙醇 I 和无水乙醇 II 各处理 1 min。随后依次置于二甲苯 I 和二甲苯 II 中各 2 min 进行透明处理。

切片风干后, 滴加中性树胶, 并小心覆盖盖玻片, 注意避免产生气泡。最后置于 400 倍光学显微镜下观察组织形态学结构。

1.2.4 大鼠茎突舌肌免疫组织化学染色

脱蜡前的处理步骤与 HE 染色相同。随后将切片置于 95 °C 的高压锅中进行热抗原修复, 持续 10 min; 自然冷却至室温后, 用 PBS 冲洗 2 次。采用山羊血清封闭内源性抗原, 甩去多余血清后, 滴加按 1:100 比例稀释的一抗(5-HT、5-HT 2A、RZR 及

SERCA), 4 °C 孵育过夜。次日取出切片, 37 °C 复温 45 min, PBS 冲洗 2 次, 再滴加稀释后的二抗, 室温孵育 30 min。再次以 PBS 冲洗切片 2 次, 吸水纸拭干水分后, 在室温条件下滴加 3,3'-二氨基联苯胺显色液, 于显微镜下监测至出现棕黄色或棕褐色阳性信号为止, 立即以自来水终止显色。切片经苏木素复染后, 依次进行脱水、透明处理, 风干后以中性树胶封片。最后在显微镜下观察并采集图像。采用 IPP 6.0 图像分析系统计算阳性区域的平均光密度值(mean optical density, MOD)。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism V10.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 Tukey-HSD 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 大鼠茎突舌肌 HE 染色结果

HE 染色结果显示, control 组大鼠肌组织肌纤维排列整齐, 细胞核呈卵圆形, 形态规则。CIH 组大鼠肌组织肌纤维扭曲变形, 排列紊乱, 肌纤维间距增大, 细胞核排列杂乱。见图 1。

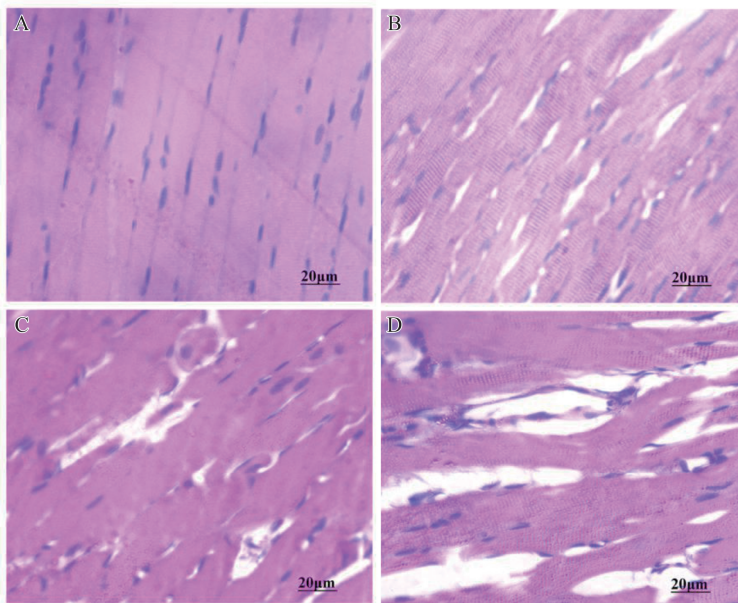


图 1 大鼠茎突舌肌 HE 染色

A: control 组; B: 3wCIH 组; C: 5wCIH 组; D: 8wCIH 组

Figure 1 HE staining of the styloglossus muscle in rats

A: control group; B: 3wCIH group; C: 5wCIH group; D: 8wCIH group

2.2 大鼠茎突舌肌免疫组织化学染色测定结果

免疫组织化学染色结果显示, 各组 5-HT 蛋白表达水平的差异有统计学意义 ($F = 18.77, P < 0.001$); 与 control 组相比, 3wCIH 组表达量升高, 且

高于 5wCIH 组与 8wCIH 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。各组 5-HT 2A 受体蛋白表达水平的差异有统计学意义 ($F = 11.90, P < 0.001$); 3wCIH 组表达量高于对照组 ($P < 0.05$), 5wCIH 组 ($P < 0.001$) 与

8wCIH 组 ($P < 0.001$), 差异有统计学意义。RYP 表达量总体呈下降趋势, 各组间的差异有统计学意义 ($F = 7.62, P = 0.001$); 3wCIH 组与 5wCIH 组及 8wCIH 组的表达量低于 control 组, 差异有统计学意义

($P < 0.05$)。SERCA 表达量总体呈下降趋势, 各组间的差异有统计学意义 ($F = 14.50, P < 0.001$); 与对照组相比, 5wCIH 组及 8wCIH 组的表达量降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 大鼠茎突舌肌 5-HT、5-HT 2A 受体、RYP、SERCA 平均光密度值

Table 1 Average optical density values for 5-HT, 5-HT 2A receptor, RYP, and SERCA in the styloglossus muscle of rats

指标	对照组	3wCIH 组	5wCIH 组	8wCIH 组	F	P
5-HT	$(1.0 \pm 0.5) \times 10^{-2}$	$(2.5 \pm 0.8) \times 10^{-2}$	$(5.0 \pm 2.0) \times 10^{-3}$	$(2.0 \pm 0.1) \times 10^{-3}$	18.77	<0.001
5-HT 2A 受体	$(1.5 \pm 0.5) \times 10^{-3}$	$(5.0 \pm 0.1) \times 10^{-3}$	$(1.0 \pm 0.4) \times 10^{-3}$	$(4.0 \pm 1.0) \times 10^{-4}$	11.90	<0.001
RYP	$(9.9 \pm 3.0) \times 10^{-3}$	$(4.0 \pm 1.0) \times 10^{-3}$	$(3.0 \pm 0.5) \times 10^{-3}$	$(1.0 \pm 0.3) \times 10^{-4}$	7.62	0.001
SERCA	$(3.3 \pm 0.3) \times 10^{-2}$	$(2.6 \pm 0.3) \times 10^{-2}$	$(1.7 \pm 0.4) \times 10^{-2}$	$(9.0 \pm 0.3) \times 10^{-3}$	14.50	<0.001

3 讨论

CIH 作为 OSA 的核心病理特征, 可通过诱发神经调控异常及肌肉功能障碍, 促进上气道塌陷的发生^[11]。既往研究多聚焦于颊舌肌等伸舌肌在气道维持中的作用^[12-13], 然而近年来越来越多证据表明, 缩舌肌与伸舌肌的协调激活对于上气道开放至关重要^[14-16]。作为关键缩舌肌, 茎突舌肌在 CIH 条件下的适应性变化与分子机制尚未完全阐明。本研究通过建立不同持续时间的 CIH 大鼠模型, 从组织形态、5-HT 信号通路及钙调控蛋白表达三个层面, 系统揭示茎突舌肌在 CIH 进程中的动态改变, 为深入理解 OSA 患者上气道肌肉的病理生理机制提供了新的实验依据。

已有研究显示, 间歇性缺氧可引起上气道肌肉出现显著结构异常^[17]。本研究发现, 随着 CIH 暴露时间延长, 茎突舌肌出现肌纤维排列紊乱、细胞核分布杂乱等逐渐加重的形态学损伤, 与文献报道一致, 进一步表明肌肉结构损伤随缺氧持续而逐步积累。这一结果为临床上观察到的 OSA 患者随病程进展出现上气道肌肉功能衰退的现象提供了重要的病理结构基础。

在神经调控机制方面, 既往研究报道间歇性缺氧可诱导舌下神经背侧核区 5-HT 能终末密度增加, 提示 5-HT 系统在低氧应激下可能参与神经调适过程^[18]。此外, 5-HT 及其 2A 受体在部分上气道肌肉中的表达变化, 被认为是一种旨在增强神经驱动、以代偿性对抗气道塌陷的反应^[19]。本研究中, 短期(3 周) CIH 可诱导茎突舌肌中 5-HT 及其 2A 受体表达显著升高, 与上述机制相符; 然而, 随着 CIH 时间延长至 8 周, 该上调效应逐渐减弱并趋于下降, 此变化模式与本团队在颊舌肌中观察到的持续高表达存在明显差异^[9]。上述结果提示, 在长期 CIH 应激下, 不同功能属性的舌肌可能呈现异质性应答, 其中背侧支配的缩舌肌更早出现代偿功能失

效, 这为理解 OSA 患者中缩舌肌激活不足的临床现象提供了分子层面的解释。

在胞内钙稳态方面, 已有研究指出, CIH 可诱导活性氧大量生成, 进而通过巯基氧化修饰抑制 RYP 和 SERCA 功能, 破坏钙瞬变与再摄取过程, 最终导致兴奋收缩耦联障碍^[20-21]。本研究从蛋白表达水平进一步证实, 茎突舌肌中 RYP 与 SERCA 蛋白表达随 CIH 暴露时间延长呈进行性下降, 与氧化应激介导的肌肉损伤机制相吻合^[22-23]。这一结果说明, CIH 可直接影响钙处理关键分子的含量, 从而在本质上损害肌肉的舒缩功能。综合 5-HT 能驱动减弱与胞内钙调控受损两方面证据, 长期 CIH 可能通过神经调控与胞内钙信号的双重障碍, 共同导致茎突舌肌功能衰退。

本研究存在一定局限性: ①未设置 5-HT 及其受体激动剂或拮抗剂干预组, 因而无法直接验证 5-HT 在茎突舌肌应答中的具体调控作用; ②未检测肌电活动等功能性指标, 难以将蛋白表达变化与肌肉收缩功能进行直接关联。

综上所述, CIH 可时序性地诱导茎突舌肌出现结构损伤、5-HT 信号代偿性上调后失效以及钙调控蛋白表达下降, 提示未来 OSA 的治疗策略除继续关注颊舌肌功能外, 还应重视缩舌肌的功能维持与训练, 为临床开发基于上气道协同肌群整体功能的康复方案提供了理论依据。

参考文献:

- [1] Witkowska A, Jaromirska J, Gabryelska A, et al. Obstructive sleep apnea and serotonergic signalling pathway: pathomechanism and therapeutic potential [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(17): 9427. doi:10.3390/ijms25179427
- [2] Rukhadze I, Fenik VB, Benincasa KE, et al. Chronic intermittent hypoxia alters density of aminergic terminals and receptors in the hypoglossal motor nucleus [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(10): 1321-1329

- [3] Fleury Curado T, Oliven A, Sennes LU, et al. Neurostimulation treatment of OSA[J]. *Chest*, 2018, 154(6): 1435-1447
- [4] Mateika JH, Millrood DL, Kim J, et al. Response of human tongue protruder and retractors to hypoxia and hypercapnia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(6): 1976-1982
- [5] Fuller DD, Williams JS, Janssen PL, et al. Effect of coactivation of tongue protruder and retractor muscles on tongue movements and pharyngeal airflow mechanics in the rat[J]. *J Physiol*, 1999, 519(Pt 2): 601-613
- [6] 薛荣, 张希龙. 咽部肌肉和结构与阻塞性睡眠呼吸暂停的关系[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2016, 30(5): 9-12
XUE Rong, ZHANG Xilong. Relationship between obstructive sleep apnea and pharyngeal muscles and structure [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2016, 30(5): 9-12
- [7] Kubin L. Neural control of the upper airway: respiratory and state-dependent mechanisms [J]. *Compr Physiol*. 2016, 6(4): 1801-1850
- [8] Lipford MC, Ramar K, Liang YJ, et al. Serotonin as a possible biomarker in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 28: 125-132. doi:10.1016/j.smrv.2015.08.003
- [9] 刘雅洁, 王欢欢, 张钦鑫, 等. CIH 所致颏舌肌功能改变中 5-HT 调控作用的初步研究[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2021, 29(4): 246-251
LIU Yajie, WANG Huanhuan, ZHANG Qinxin, et al. A preliminary study on the role of 5-HT in regulating genioglossus muscle function induced by CIH [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology in Integrative Medicine*, 2021, 29(4): 246-251
- [10] Dotan Y, Pillar G, Schwartz AR, et al. Asynchrony of lingual muscle recruitment during sleep in obstructive sleep apnea[J]. *J Appl Physiol*, 2015, 118(12): 1516-1524
- [11] Si L, Zhang J, Wang Y, et al. Obstructive sleep apnea and respiratory center regulation abnormality[J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(2): 563-570
- [12] Sutlive TG, Shall MS, McClung JR, et al. Contractile properties of the tongue's genioglossus muscle and motor units in the rat[J]. *Muscle Nerve*, 2000, 23(3): 416-425
- [13] Huang HP, Zhang XF, Ding N, et al. Effects of chronic intermittent hypoxia on genioglossus in rats[J]. *Sleep Breath*, 2012, 16(2): 505-510
- [14] Oliven R, Cohen G, Somri M, et al. Spectral analysis of peri-pharyngeal muscles' EMG in patients with OSA and healthy subjects [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2019, 260: 53-57. doi:10.1016/j.resp.2018.12.002
- [15] Oliven R, Cohen G, Somri M, et al. Peri-pharyngeal muscle response to inspiratory loading: comparison of patients with OSA and healthy subjects[J]. *J Sleep Res*, 2019, 28(5): e12756. doi:10.1111/jsr.12756
- [16] Oliven R, Cohen G, Somri M, et al. Relationship between the activity of the genioglossus, other peri-pharyngeal muscles and flow mechanics during wakefulness and sleep in patients with OSA and healthy subjects [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2020, 274: 103362. doi:10.1016/j.resp.2019.103362
- [17] Meng YL, Li WY, Zou Y, et al. How does chronic intermittent hypoxia influence upper airway stability in rats? [J]. *Nat Sci Sleep*, 2020, 12: 749-758. doi:10.2147/nss.s249948
- [18] Cao R, Zhang MJ, Zhou YT, et al. The dorsal and the ventral side of hypoglossal motor nucleus showed different response to chronic intermittent hypoxia in rats[J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(1): 325-330
- [19] Mateika JH, Sandhu KS. Experimental protocols and preparations to study respiratory long term facilitation [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2011, 176(1/2): 1-11
- [20] Dunleavy M, Bradford A, O'Halloran KD. Oxidative stress impairs upper airway muscle endurance in an animal model of sleep-disordered breathing [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 605: 458-462. doi:10.1007/978-0-387-73693-8_80
- [21] Skelly JR, Edge D, Shortt CM, et al. Tempol ameliorates pharyngeal dilator muscle dysfunction in a rodent model of chronic intermittent hypoxia[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(2): 139-148
- [22] Avila G, de la Rosa JA, Monsalvo-Villegas A, et al. Ca²⁺ channels mediate bidirectional signaling between sarcolemma and sarcoplasmic reticulum in muscle cells[J]. *Cells*, 2019, 9(1): 55. doi:10.3390/cells9010055
- [23] Liu YH, Li W, Song WH. Effects of oestrogen on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase activity and gene expression in genioglossus in chronic intermittent hypoxia rat[J]. *Arch Oral Biol*, 2009, 54(4): 322-328