

文章编号:1004-7220(2024)03-0377-10

· 专家论坛 ·

空间失重环境力学生物学 2023 年度研究进展

窦向雅, 张译文, 刘帅廷, 续惠云

(西北工业大学 生命学院, 西安 710000)

摘要: 航空航天活动过程中特殊力学环境导致的生理变化一直是力学生物学研究的重要组成部分。本文综述了2023年度空间失重环境力学生物学研究进展,主要聚焦失重的生物学效应,包括在细胞、模式动物和人体水平在空间真实环境和地面模拟失重条件下得到的研究结果,以期助力航空航天力学生物学的发展研究,并为航天员或地面相关人群的健康防护或对抗措施研究提供帮助。

关键词: 重力; 失重; 航空航天; 生物力学; 力学生物学

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.03.001

Research Progress of Mechanobiology under Weightless Environment in 2023

DOU Xiangya, ZHANG Yiwen, LIU Shuaiting, XU Huiyun

(School of Life Sciences, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710000, China)

Abstract: The research about physiological changes caused by special mechanical environment in aerospace activities have always been important parts of mechanobiology researches. This review summarizes the progress of aerospace mechanobiology researches in 2023, primarily focusing on the biological effects of weightlessness, including results obtained at the cellular, model animal, and human levels under both real space and ground-based simulated weightlessness, so as to assist the development of aerospace mechanobiology, as well as health protection or countermeasures for astronauts and relevant populations on the ground.

Key words: gravity; weightlessness; aerospace; biomechanics; mechanobiology

航空航天活动会产生一些特殊的力学环境,引起乘组人员生理水平一系列改变,例如航空航天器上升阶段的超重、着陆阶段的强冲击,以及航天器在空间固定轨道上的失重状态。其中,失重力学生物学相关的研究最多。空间轨道上飞行器舱内物体受到的离心力与重力相平衡,因此会处于接近零重力的状态,即微重力或失重状态^[1]。失重会给航天员的多个器官带来不利影响,包括骨质流失、肌

肉萎缩、代谢异常、认知障碍、心血管功能障碍、贫血及免疫抑制等,严重影响航天员身体健康及工作效率^[2]。

由于空间真实环境的研究条件十分有限,更多的研究结果来自地面模拟失重实验。头低位卧床实验常用于人体模拟失重研究,尾悬吊实验常用于小鼠等动物的模拟失重研究,随机定位仪(random position machine, RPM)、旋转细胞培养系统(rotary

收稿日期:2024-05-21; 修回日期:2024-05-25

基金项目:载人航天工程航天医学实验领域项目(HYZHXM01024),陕西省自然科学基金项目(2023-JC-YB-186)

通信作者:续惠云,教授,E-mail: celldon@nwpu.edu.cn

cell culture system, RCCS)、抛物线飞行等常用于细胞模拟失重研究。本文从失重对机体各组织器官的影响出发,综述2023年航空航天活动中失重力学生物学领域的研究进展。

1 空间失重环境失重力学生物学研究进展

1.1 失重骨质流失

失重引起承重骨的骨质流失是影响航天员健康的主要问题之一,主要原因是失重促进骨吸收,抑制骨形成,从而打破了机体的骨稳态^[3-4]。2023年,针对失重性骨质流失的生物学机制研究集中在重力对骨形成的调控方面。骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)、成骨细胞与骨细胞是骨形成的主要参与者与承担者。模拟失重导致 BMSC 敏感通道压电蛋白(Piezo)1 表达降低,影响 Ca^{2+} 转运并最终抑制胶质瘤相关癌基因同源基因1(glioma-associated oncogene homologue 1, Gli1)阳性 BMSC 的增殖和成骨分化^[5];同时,模拟失重造成的成骨细胞胞内 Ca^{2+} 过载和线粒体损伤能通过对初级纤毛的调节得到有效改善,沉默力敏感 miR-138-5p 能缓解模拟失重诱导的成骨细胞增殖降低及凋亡增加,而活化力换能器 Yes 相关蛋白(YAP)转录调节因子能挽救模拟失重诱导的成骨细胞功能障碍^[6-9]。另外,模拟失重诱导骨细胞从氧化磷酸化到糖酵解的代谢转换,造成 ATP 合成降低, Ca^{2+} 震荡减弱、力敏感性降低^[10]。总之,失重抑制成骨系细胞力信号转导是失重骨形成减弱的重要原因,包括力敏感通道或细胞器对重力信号的识别和信号传递等各个阶段。

此外,失重也通过影响其他途径参与骨质流失。BMSC 的分化过程伴随着细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成熟相关基因如碱性磷酸酶、I 型胶原的激活,而模拟失重导致这些基因及 ECM 重塑因子的表达发生变化,引起 ECM 降解,参与骨质流失^[11];另外,骨内微血管是骨与其他组织的沟通网络,模拟失重诱导微血管内皮细胞释放外泌体抑制成骨细胞分化,也是骨质流失的重要原因^[12]。

1.2 失重肌肉萎缩

失重同样导致骨骼肌质量减少和功能降低,主要原因之一可能是失重导致骨骼肌线粒体功能障

碍。模拟失重能通过高能磷酸盐累积造成 5'腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)失活,导致线粒体损伤,进而导致肌肉质量下降^[13];同时,失重后肌浆网/内质网钙 ATP 酶(SERCA)功能受损,肌浆中 Ca^{2+} 的累积导致线粒体功能受损、慢性肌球蛋白减少,骨骼肌疲劳性增加^[14];而去乙酰化修饰酶 Sirtuin 3(SIRT3)激活能减少失重诱导的线粒体自噬,进而减少骨骼肌细胞死亡,维持肌肉细胞分化标志物的表达^[15]。此外,研究还发现,失重骨骼肌萎缩有一定的性别差异,雌性中存在抵抗失重引起的线粒体功能障碍和骨骼肌纤维化的趋势,但其骨骼肌萎缩出现的时间要比雄性更早一些^[16-17]。

1.3 失重性贫血症

失重性贫血症是失重引起的另一个健康问题。红细胞的脂质组学分析显示,失重诱导红细胞增殖减少,同时失重引起的活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加会诱发线粒体损伤和功能障碍,引起红细胞凋亡^[18]。此外,红细胞起源于骨髓,空间飞行中的造血障碍也可能是骨髓生态位中 BMSCs 造血支持活性的降低造成^[19]。

1.4 失重性神经眼综合征

失重会引起多种视觉障碍,统称为航天相关神经眼综合征(spaceflight-associated neuro-ocular syndrome, SANS),失重诱导视神经的氧化应激可能是 SANS 形成的重要原因。空间飞行实验研究表明,失重后小鼠视网膜和光感受器的氧化损伤增加,感光细胞凋亡增加^[20];且模拟失重诱导视网膜色素上皮细胞形成多细胞球体,降低其迁移、增加其胞内 ROS 并导致线粒体功能障碍^[21];此外,空间失重条件下控制眼球运动的神经元突触和线粒体减少,也可能造成航天员眼球运动障碍^[22];最近有研究指出,失重引起头侧液移位进而引发眼眶脂肪肿胀产生前向力,也可能导致视觉障碍^[23]。同时研究发现,短暂的超重力没有对猕猴视神经造成明显影响^[24]。

1.5 失重对脑功能的影响

失重后,航天员动态平衡控制、时间感知、精细运动等能力下降^[25-28],失重还可能引起感知决策的过度自信^[29]。另外,由于体液的重新分布,失重会引起脑室扩张,但扩张程度在长期飞行任务中会逐

渐降低,反映了大脑结构对长期失重的适应^[30];同时,改变的重力影响了多感觉脑区的功能连接,后扣带皮层和丘脑的连接持续减少,右角回的连接持续增加^[31]。

对模拟失重小鼠大脑 4 个区域的 GeoMx 数字空间分析表明,失重可能通过引起大脑的氧化应激及代谢转换增加退行性疾病的风险^[32];失重也能引起海马体胰岛素抵抗,导致神经元变性和凋亡,进而影响到记忆、空间学习与认知进程^[33]。但超重不会对大脑皮层电活动和神经认知产生负面影响^[34]。

1.6 失重对心血管系统的影响

前期研究表明,失重能导致心脏萎缩和心律失常。空间失重小鼠的心脏转录组分析表明,失重影响了与细胞存活相关的转录本^[35]。仅 2 周的尾悬吊就会引起小鼠心脏自噬基因高表达和心脏纤维化^[36]。尾悬吊能引起大鼠心脏的机械门控通道发生改变,进而改变跨膜电流信号,最终影响心脏功能^[37];另外,研究发现,E3 泛素连接酶(WWP1)在尾吊模拟失重导致的心肌重塑中表达升高,并通过非经典 Wnt 信号参与调控心肌重塑和功能减退^[38];尾吊也引起小鼠心脏组织中炎症因子表达改变,引起心脏损伤^[39]。此外,回转器模拟失重促进了共培养体系中人主动脉内皮细胞和人主动脉平滑肌细胞分化表型的转换,促进了血管平滑肌细胞的增殖,可能也是失重心血管功能失调的原因之一^[40]。

1.7 失重对免疫系统的影响

失重引起体液重新分布导致血液向血管外组织特别是淋巴液中的转移,改变了白细胞浓度,导致机体自稳能力及抗感染能力下降^[41]。国际空间站小鼠实验发现,失重影响胸腺和脾脏的免疫反应,并可能通过影响免疫细胞浸润而引起免疫系统紊乱^[42]。国际空间站机组人员在空间飞行前、飞行中和飞行后的循环白细胞转录组分析表明,失重引起免疫相关的基因改变,提示免疫功能下降,但长期空间滞留后这种基因表达的改变会逆转,提示免疫功能可能会恢复到平均水平,即免疫系统对失重有一定的适应性^[41]。地面卧床实验发现,白细胞的转录组变化表现出相同的趋势^[43]。

回转器模拟失重能引起巨噬细胞迁移促进、增

殖抑制^[44];RPM 模拟失重能通过 NF κ B 信号通路降低树突状细胞诱导幼稚 CD4⁺T 细胞存活、增殖和极化的能力^[45];另外,RPM 模拟失重抑制了 Jurkat 细胞(人 T 淋巴细胞系)表达和分泌 IL-2,从而影响 T 细胞增殖以及 T 细胞分化为效应细胞^[46];干式水浸床(dry immersion,DI)模拟失重下调了 T 细胞的活化和分化等基因的表达,同时 T 细胞存在向幼龄 T 细胞转化的趋势;与空间白细胞转录组变化相同的是,这种趋势会随暴露时长的增加而减弱^[47]。此外,T 细胞对超重也十分敏感,在超重暴露的几秒钟内就可以观察到微丝解聚和细胞骨架重组,修复 DNA 增加,细胞凋亡受到抑制,提示 T 细胞可能通过维持基因组稳定性来维持细胞结构及功能完整性,从而适应超重环境^[48-49]。

1.8 失重对消化系统的影响

小鼠空间飞行实验发现,胃肠黏膜中的胶原纤维是重力敏感的,失重引起消化系统结缔组织中胶原纤维发生明显的适应性重塑,可能会对胃肠道功能产生影响^[50]。另外,肠道菌群的失调也是失重对机体产生系统性生理影响的重要原因之一。且 Gravite 模拟失重控制系统下,条件致病菌大肠埃希菌的生长增加、耐药性增强、对碳源的利用率增加^[51]。失重环境可导致侵袭性致病菌的增多和有益菌的减少,进而导致机体内代谢紊乱,或可诱发其他系统的损伤,从而不利于航天员健康与工作效率的维持^[52]。与此相似,60 d 头低位卧床模拟失重表明,受试者肠道菌群组成和功能发生显著变化,特别是肠道菌群中的抗性基因和毒力基因发生变化,可能引起各类疾病^[53]。

1.9 失重对生殖系统的影响

使用 RPM 培养人类男性生殖细胞系 TCam-2,观察到细胞内 ROS 和线粒体超氧化物阴离子水平显著增加,线粒体增大,蛋白质和脂质氧化有增加的趋势^[54]。同时,RPM 培养人类中期 II 卵母细胞发现,模拟失重不仅会影响线粒体和皮质颗粒的定位,而且细胞骨架发生改变,线粒体和内质网的功能也会受到影响,从而损害卵母细胞质量^[55]。RPM 培养小鼠卵母细胞同样证明细胞骨架蛋白含量和分布发生了变化,这可能影响未来胚胎的正常受精和卵裂^[56]。尾悬吊实验则通过改变雄性大鼠生殖器官中海绵体(corpora cavernosa,CC)的血管收缩和

舒张反应,影响生殖系统功能的完整性^[57]。

1.10 失重对脂肪组织的影响

空间飞行导致航天员体重减轻,但原因仍然不明。Gong等^[58]研究发现,模拟失重引起棕色脂肪(brown adipose tissue, BAT)结构和功能变化。失重通过上调线粒体解偶联蛋白增加BAT产热和血管形成,航天员体重减少可能与BAT迅速燃烧有关。Liu等^[59]研究证明,空间飞行后随着重力的恢复,髓内脂肪显著降低,同时伴随着造血和骨骼生成的增加,证明失重对脂肪组织具有一定的调控作用。

1.11 失重对皮肤组织的影响

失重可能会引起皮肤功能紊乱,导致航天飞行中出现包括皮疹、瘙痒和伤口愈合延迟等问题。对10名航天员毛囊组织基因阵列的生物信息学分析表明,失重影响皮肤角质形成,导致皮肤屏障损伤和炎症反应,且这种影响在重力恢复后减弱^[60]。地面模拟失重证明,失重抑制皮肤伤口的愈合,且对伤口愈合的各个阶段均有负面影响^[61],其原因可能是影响了真皮成纤维细胞在伤口处的积聚和迁移,微丝骨架聚合和YAP活性的改变可能参与了这一过程^[62]。

2 空间失重环境的防护措施

2.1 运动训练

运动训练是抵抗空间飞行引起多系统失调的重要对策。近年来,运动器械已从最初的弹力带和空间跑台,发展到抗阻运动器械。空间站运动训练研究表明,运动对策能部分地抵抗失重造成的心脏质量下降和体积减少^[63];地面大鼠膝关节去负荷引起的关节软骨废用性萎缩,也可以通过行走锻炼来预防^[64]。但对航天员身体状况进行表征后发现,在(178 ± 48) d空间飞行期间,约600 min/周有氧运动和阻力运动并不能完全防止多系统失调^[65]。因此,可能需要更多的方式来抵抗失重引起的多系统衰退。

2.2 人工重力

人工重力(artificial gravity)可以在空间飞行中通过旋转飞行器或短臂离心机来实现。Hayashi等^[66]开发了一个多重人工重力研究系统(multiple artificial-gravity research system, MARS),在空间可对

小鼠加载3种不同水平的重力(0 g、1/6 g和1 g),且1/6 g重力水平能够抑制失重引起的比目鱼肌萎缩;在头低位卧床实验期间对受试者加载人工重力,能改变大脑的感觉连接^[67],部分缓解前庭信号转导改变^[68],减弱直立耐受力降低^[69],以及选择性增加肠道中有益短链脂肪酸的丰度^[70]。此外,人工重力培养能减弱单核细胞的促炎状态和降低T细胞活化,改善免疫细胞的功能障碍^[49]。总之,人工重力可作为对抗失重导致机体负面影响的一种有效措施。

2.3 药物应用

目前为止多种药物已被证明可对抗失重造成的生理改变。靶向线粒体的亲脂性阳离子三苯基磷-烟酸偶联物可减轻失重诱导的氧化应激和线粒体功能障碍,有效保护视网膜上皮细胞免受氧化损伤^[21];补充防御途径主要调节因子NF-E2相关因子-2(Nrf2)可以缓解空间飞行中的免疫抑制和血栓性微血管病等^[71]。

天然药物的应用也是我国的研究特色。近年来,红景天苷(salidroside, SAL)作为一种有价值的草药,已被证明在心血管和其他疾病的预防和治疗中发挥着重要作用,胃内给药SAL显著延迟了脑血管的老化重塑^[72]。天麻(gastrodia elata Bl, GEB)是一种常用于治疗神经精神疾病的中药,具有抗氧化抗炎活性和神经保护作用。研究表明,GEB能显著逆转尾吊引起的小鼠学习和行为记忆障碍^[73]。山楂叶是我国常用的药用植物,山楂叶黄酮(hawthorn leaves flavonoids, HLF)作为山楂叶中的主要活性成分,能有效减轻尾吊小鼠的心脏重塑^[74]。此外,研究表明,冬虫夏草中纯化的虫草素肽能通过调节肠道微生物群、微量元素与骨质流失之间的复杂关系,间接发挥骨保护作用,治疗尾悬吊模拟失重引起的骨质流失^[75]。

2.4 物理治疗

物理治疗在失重中的作用已经引起广泛关注。低强度脉冲超声能显著抑制尾吊模拟失重引起的肌肉质量和力量下降,并可以通过抑制尾吊小鼠的肌肉萎缩来减轻认知障碍^[76];电刺激同样可以减少尾吊对小鼠比目鱼肌和腓肠肌的有害影响,且不同频率的电刺激联合使用可以更有效地防止比目鱼肌萎缩,维持腓肠肌的收缩功能^[77];重复经颅磁刺

激可以通过影响离子通道的动力学特性,增强单个神经元的兴奋性,改善尾吊小鼠的认知损伤和空间记忆能力^[78]。此外,1~2 T 静磁场联合 Ferumoxytol (治疗缺铁性贫血的 IONP 药物)可以调节破骨细

胞生成中的铁代谢,抑制破骨细胞的生成,进而防止尾吊小鼠的骨质流失^[79]。

表 1 对 2023 年航空航天活动中失重力学生物学领域的研究进展进行了总结。

表 1 2023 年度空间失重力学生物学研究汇总

Tab. 1 Summary of mechanobiology researches on space weightlessness in 2023

文献	研究对象	研究方案	研究结论	所属系统
[80]	5 名男性宇航员	长期任务及短期任务航天员飞行前后分别取比目鱼肌进行肌肉活检,期间进行抗阻训练	长期和短期任务航天员肌肉特异性生理过程及信号转导等方面表现出相当大的差异;运动有效抵抗失重带来的不良影响	运动系统
[26]	32 名男性和 2 名女性航天员	测定飞行时间 166~196 d 航天员的动态姿势,包括脑部感觉和肢体平衡	失重后前庭系统对姿势稳定的控制下降;其中,髋关节对姿势的控制增加	神经系统
[28]	7 名参与航天任务与 7 名地面对照航天员,均为 5 名男性 2 名女性	分别测定 30~40 次 7 名执行航天任务与地面对照航天员在国际空间站任务前中后期的精细运动技能	航天员在重力改变时精细运动技能下降	
[25]	17 名男性、11 名女性宇航员和 13 名男性、17 名女性双侧前庭病变受试者	测试地面双侧前庭病变受试者和宇航员航天飞行前后的认知及平衡能力	失重可能通过影响中枢前庭系统影响航天员的认知和平衡功能	
[30]	23 名男性和 7 名女性宇航员	测定飞行能源飞行前后大脑灰质体积、白质微观结构、细胞外游离水分布及心室体积变化	人脑变化与失重时长相关,短时间失重后大脑扩张程度变化剧烈,而长时间失重后这种扩张有所减缓	
[31]	13 名男性航天员	功能性磁共振成像采集航天员飞行前中后期的大脑连接功能数据	长期失重诱导人类大脑连接发生变化	
[81]	5 名男性航天员	采集航天员飞行前中后期静息状态下的脑电图	失重导致大脑模式默认网络的 α 波段功率和功能连接强度下降,并持续至着陆后	
[32]	10 周龄雄性 C57BL/6 小鼠	国际空间站中饲养 35 d,发射前和饲养中每周注射 1 次 BuOE(实验组)或生理盐水(对照组),返回地面安乐死后选取大脑区域进行 GeoMx 分析	失重引起大脑的氧化应激,抗氧化剂 BuOE 有效降低了失重导致的脑损伤	
[82]	少突胶质细胞祖细胞	太空飞行细胞返回地面后接种,显微镜观察细胞行为、蛋白质谱分析检测分泌组	失重诱导细胞自噬增加,可能在一定程度上缓解颅内压增高	
[20]	10 周龄雄性 C57BL/6 小鼠	国际空间站上飞行 35 d,发射前 1 周及飞行期间每周注射 1 次 BuOE 或生理盐水(对照),返回安乐死后取视网膜	失重诱导视网膜的氧化应激,导致感光细胞损伤和视网膜功能受损;BuOE 治疗显著降低了氧化应激生物标志物的水平	视觉系统
[22]	19~20 周龄雄性 C57BL/6N 小鼠	空间环境中饲养 30 d、返回地面后适应 7 d 及地面控制组分别测试小鼠学习运动等功能,安乐死后取大脑进行形态分析	微重力导致神经元退化,并可能诱发眼球震颤	
[63]	9 名男性和 4 名女性航天员	太空飞行期间宇航员正常进行运动训练;测量宇航员飞行前后心脏总功及空间失重环境前后左右心室的质量和体积	航天飞行期间总心功较低但飞行后心室质量没有显著差异;运动能有效抵抗心脏质量和体积的减少	心血管系统
[35]	8~9 周龄雌性 C57BL/6J 小鼠	国际空间站饲养 30 d 及地面饲养 30 d (对照)安乐死后取心脏进行转录组测序	失重激活与细胞周期相关的转录本,但细胞没有氧化应激和衰老,心脏对长时间失重具有一定的适应性	

续表1

文献	研究对象	研究方案	研究结论	所属系统
[41]	11名男性和3名女性宇航员	采集宇航员飞行前中后期的血液样本,分离白细胞并进行RNA测序分析	宇航员白细胞转录组在进出太空过程中发生了相反的变化;进入太空时免疫抑制增加,返回后免疫促进加强,同时也反映了免疫系统对失重的适应	免疫系统
[71]	雄性 Nr2f2-KO 和 WT 小鼠	Nr2f2 敲除小鼠在太空中飞行 31 d,收集小鼠尾尖血、脾脏及骨髓细胞检测免疫表型	Nr2f2 缺乏会加剧太空飞行诱导的免疫抑制,补充 Nr2f2 可能减轻太空飞行诱导的炎症、随后的免疫抑制和血栓性微血管病	
[50]	58只雄性 C57BL/6 N 小鼠	在轨飞行期间、返回地面后及地面饲养组小鼠安乐死后取胃、空肠、结肠固定并染色	失重诱导消化器官结缔组织中的纤维细胞细胞外基质减少;胃肠道对重力敏感	消化系统
[83]	雄性蒙古沙鼠	在轨飞行、地面对照与抗直立悬浮处理后安乐死取胃、空肠和肝脏切片染色	失重诱导结缔组织糜酶阳性肥大细胞增加,胰蛋白酶阳性肥大细胞减少,参与组织重塑	
[51]	30周龄雌性 BALB/c 小鼠	太空飞行及地面饲养小鼠, DAX 测密度;安乐死后取粪便进行 16S rDNA 测序;取血液进行质谱分析检测骨重塑因子	失重诱导 <i>Lactobacillus murinus</i> 和 <i>Dorea sp</i> 含量增加,产生乳酸、亮氨酸/异亮氨酸和谷胱甘肽的途径富集,伴随着骨稳态的失衡,引起骨质流失	
[60]	10名航天员	利用 STEM 软件鉴定宇航员飞行前、飞行中和飞行后毛囊基因的表达	失重影响皮肤角质形成细胞分化,导致皮肤屏障损伤和炎症反应,并且这种效应在返回地球后有所降低	皮肤组织
[50]	9~12周龄雌性 C57BL/6J 小鼠	空间环境或地面饲养小鼠 21~24 d,安乐死后返回地面并取皮肤组织染色	皮肤中的肥大细胞分泌活性增加,与成纤维细胞的共定位减少;肥大细胞参与胶原纤维形成的活性减弱	
[59]	11名男性航天员和3名女性航天员	飞行前、飞行后第1、6、12月分别进行磁共振成像	失重后宇航员骨髓脂肪减少,造血和骨形成增加;骨髓中的脂肪储备可能被用作抵抗贫血及骨丢失的能量来源	脂肪组织
[65]	37名男性和9名女性航天员	太空飞行期间,进行阻力运动及有氧运动,测量飞行前后肌肉、心肺、骨骼及身体成分数据	在 (178±48) d 太空飞行中,~600 min/周有氧运动和阻力运动并不能完全防止多系统失调	多系统作用

3 展望

航天技术蓬勃发展,载人飞行已经常态化,然而失重对健康带来的诸多负面影响尚未解决,其中的力学生物学机制亟待研究。本文主要从失重对机体各组织器官影响的角度,综述2023年空间失重力学生物学研究进展,介绍失重对机体主要器官的负面影响(见图1),其力学生物学机制涉及重力影响细胞感受、转导和反应各环节,从而引起细胞功能改变,进而影响系统功能和健康。

同时,目前运动训练、人工重力、药物和物理治疗等手段已被用于改善失重引起的不利影响,但仍远远不能满足人类在空间长期驻留的需求,新的防护方式的探索仍是研究的关键,多种方式联合运用

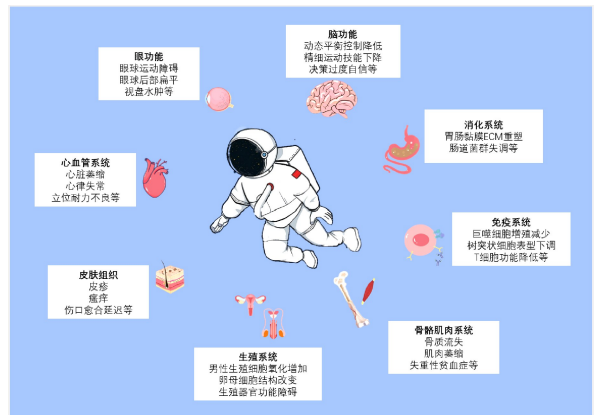


图1 空间失重环境影响机体多个组织器官和系统的结构与功能
Fig. 1 Space weightlessness environment affects the structure and function of many tissues, organs and systems in the body

可能具有广阔的发展前景。

由于真实空间实验的数据还很有限,目前的研究多在地面模拟失重条件下进行;且由于条件的不一致,研究的结果一致性也较差。因此,未来开展更多严格限制实验条件的失重实验,对得到更有说服力的结果很有必要。此外,为了避免雌激素等对结果的干扰和影响,地面模拟失重研究多采用雄性动物,且目前航天员的数据也大多来源于男性。然而,目前已有不少研究发现,性别差异可能对实验结果有很大的影响,且女性航天员的数量也在逐渐增加。因此,很有必要对雌性动物开展更多的实验研究和数据分析。

参考文献:

- [1] 陈英,李岩,杨春敏,等. 模拟失重对生物机能的影响研究进展 [J]. 空军总医院学报, 2007, 23(1): 40-45.
- [2] ROBIN A, VAN OMBERGEN A, LAURENS C, *et al.* Comprehensive assessment of physiological responses in women during the ESA dry immersion VIVALDI microgravity simulation [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6311.
- [3] RAMBAUT PC, LEACH CS, JOHNSON PC. Calcium and phosphorus change of the Apollo 17 crew members [J]. *Nutr Metab*, 1975, 18(2): 62-69.
- [4] MOREY ER, BAYLINK DJ. Inhibition of bone formation during space flight [J]. *Science*, 1978, 201(4361): 1138-1141.
- [5] HU Y, TIAN H, CHEN W, *et al.* The critical role of the *piezo1/beta-catenin/ATF4* axis on the stemness of *gli1(+)* BMSCs during simulated microgravity-induced bone loss [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(32): e2303375.
- [6] SHI Q, GUI J, SUN L, *et al.* Frizzled-9 triggers actin polymerization and activates mechano-transducer YAP to rescue simulated microgravity-induced osteoblast dysfunction [J]. *FASEB J*, 2023, 37(9): e23147.
- [7] MIAO LW, LIU TZ, SUN YH, *et al.* Simulated microgravity-induced oxidative stress and loss of osteogenic potential of osteoblasts can be prevented by protection of primary cilia [J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(11): 2692-2709.
- [8] XU LQ, ZHANG XY, LI GZ, *et al.* Inhibition of SIRT1 by miR-138-5p provides a mechanism for inhibiting osteoblast proliferation and promoting apoptosis under simulated microgravity [J]. *Life Sci Space Res*, 2023(36): 59-69.
- [9] LIU J, LENG FF, GAO YH, *et al.* Protection of primary cilia is an effective countermeasure against the impairment of osteoblast function induced by simulated microgravity [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(1): 36-51.
- [10] LIU X, YAN Z, CAI J, *et al.* Glucose- and glutamine-dependent bioenergetics sensitize bone mechanoreponse after unloading by modulating osteocyte calcium dynamics [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(3): e164508.
- [11] MARKINA E, TYRINA E, RATUSHNYI A, *et al.* Heterotypic cell culture from mouse bone marrow under simulated microgravity: Lessons for stromal lineage functions [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 13746.
- [12] 张晓雁,徐丽群,张丽君,等. 模拟失重下微血管内皮细胞通过外泌体转运 miR-223-3p 抑制成骨细胞分化的研究 [J]. 空军军医大学学报, 2023, 44(1): 23-29.
- [13] LVOVA ID, SHARLO KA, VILCHINSKAYA NA, *et al.* Accumulation of high-energy phosphates blocks the expression of mitochondrial biogenesis markers and slow-type myosin in soleus muscle under 24 hours of rat hindlimb suspension [J]. *Life Sci Space Res*, 2023(38): 8-18.
- [14] SHARLO KA, LVOVA ID, TYGANOV SA, *et al.* The effect of SERCA activation on functional characteristics and signaling of rat soleus muscle upon 7 days of unloading [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(9): 1354.
- [15] AVENTAGGIATO M, BARRECA F, VITIELLO L, *et al.* Role of SIRT3 in microgravity response: A new player in muscle tissue recovery [J]. *Cells*, 2023, 12(5): 691.
- [16] TSITKANOU S, MORENA DA SILVA F, CABRERA AR, *et al.* Biological sex divergence in transcriptomic profiles during the onset of hindlimb unloading-induced atrophy [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 325(5): C1276-C1293.
- [17] TRAPPE TA, TESCH P, ALKNER B, *et al.* Microgravity-induced skeletal muscle atrophy in women and men: Implications for long-duration spaceflights to the Moon and Mars [J]. *J Appl Physiol*, 2023, 135(5): 1115-1119.
- [18] MANIS C, MURGIA A, MANCA A, *et al.* Untargeted lipidomics of erythrocytes under simulated microgravity conditions [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4379.
- [19] TYRINA EA, ANDREEVA ER, BURAVKOVA LB. Simulated microgravity affects stroma-dependent *ex vivo* myelopoiesis [J]. *Tissue Cell*, 2023(80): 101987.
- [20] MAO X, STANBOULY S, HOLLEY J, *et al.* Evidence of spaceflight-induced adverse effects on photoreceptors and retinal function in the mouse eye [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7362.
- [21] NGUYEN HP, SHIN S, SHIN KJ, *et al.* Protective effect of TPP-niacin on microgravity-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction of retinal epithelial cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2023, 1870(1):

- 119384.
- [22] MIKHEEVA I, ZHUJKOVA N, MIKHAILOVA G, *et al.* Morphological changes in motoneurons of the oculomotor nucleus of mice after a 30-day space flight and through a 7-day period of readaptation to earth gravity [J]. *Brain Struct Funct*, 2023, 228(9): 2041-2049.
- [23] REILLY MA, KATZ SE, ROBERTS CJ. Orbital fat swelling: A biomechanical theory and supporting model for spaceflight-associated neuro-ocular syndrome (SANS) [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023(11): 1095948.
- [24] 贾裴, 郭立国, 聂闯, 等. 模拟过载对猕猴眼压及视神经的影响 [J]. *载人航天*, 2023, 29(1): 88-94.
- [25] CLEMENT G, KULDAVLETOVA O, MACAULAY TR, *et al.* Cognitive and balance functions of astronauts after spaceflight are comparable to those of individuals with bilateral vestibulopathy [J]. *Front Neurol*, 2023 (14): 1284029.
- [26] SHISHKIN N, KITOV V, SAYENKO D, *et al.* Sensory organization of postural control after long term space flight [J]. *Front Neural Circuits*, 2023(17): 1135434.
- [27] STANKOVIC AS, PRYPUTNIEWICZ A, HOLDER S, *et al.* Longitudinal impacts of simulated long-duration spaceflight missions on operationally relevant measures of human performance using a portable simulation platform [J]. *Hum Factors*, 2023, 65(6): 1130-1141.
- [28] HOLDEN K, GREENE M, VINCENT E, *et al.* Effects of long-duration microgravity and gravitational transitions on fine motor skills [J]. *Hum Factors*, 2023, 65(6): 1046-1058.
- [29] LOUED-KHENISSI L, PFEIFFER C, SAXENA R, *et al.* Microgravity induces overconfidence in perceptual decision-making [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9727.
- [30] MCGREGOR HR, HUPFELD KE, PASTERNAK O, *et al.* Impacts of spaceflight experience on human brain structure [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 7878.
- [31] JILLINGS S, PECHENKOVA E, TOMILOVSKAYA E, *et al.* Prolonged microgravity induces reversible and persistent changes on human cerebral connectivity [J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 46.
- [32] KREMSKY I, ALI S, STANBOULY S, *et al.* Spaceflight-induced gene expression profiles in the mouse brain are attenuated by treatment with the antioxidant BuOE [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13569.
- [33] LI J, XUE C, YANG H, *et al.* Simulated weightlessness induces hippocampal insulin resistance and cognitive impairment [J]. *Life Sci*, 2023(333): 122112.
- [34] BADALI C, WOLLSEIFFEN P, SCHNEIDER S. Under pressure-the influence of hypergravity on electrocortical activity and neurocognitive performance [J]. *Exp Brain Res*, 2023, 241(9): 2249-2259.
- [35] VELIZ AL, MAMOUN L, HUGHES L, *et al.* Transcriptomic effects on the mouse heart following 30 days on the International Space Station [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(2): 371.
- [36] ROJO-GARCIA AV, VANMUNSTER M, PACOLET A, *et al.* Physical inactivity by tail suspension alters markers of metabolism, structure, and autophagy of the mouse heart [J]. *Physiol Rep*, 2023, 11(2): e15574.
- [37] KAMKIN AG, MITROKHIN VM, KAMKINA OV, *et al.* Simulated microgravity changes the number of mechanically gated and mechanosensitive ion channels genes transcripts in rat ventricular cardiomyocytes [J]. *Dokl Biochem Biophys*, 2023, 512(1): 251-255.
- [38] 钟国徽. E3 泛素连接酶 WWP1 在模拟失重导致心肌重塑中的作用及机制研究 [D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2023.
- [39] YAN L, SUN C, ZHANG Y, *et al.* The biological implication of semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) upregulation in rat systemic inflammatory response under simulated aerospace environment [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3666.
- [40] 徐萌, 李程飞, 潘益凯, 等. 模拟失重下 EphrinB2/EphB4 通路在共培养体系中血管平滑肌细胞增殖及凋亡中的作用 [J]. *空军军医大学学报*, 2023, 44(1): 30-35.
- [41] STRATIS D, TRUDEL G, ROCHELEAU L, *et al.* The transcriptome response of astronaut leukocytes to long missions aboard the International Space Station reveals immune modulation [J]. *Front Immunol*, 2023 (14): 1171103.
- [42] HAN Y, SHI S, LIU S, *et al.* Effects of spaceflight on the spleen and thymus of mice: Gene pathway analysis and immune infiltration analysis [J]. *Math Biosci Eng*, 2023, 20(5): 8531-8545.
- [43] STRATIS D, TRUDEL G, ROCHELEAU L, *et al.* The characteristic response of the human leukocyte transcriptome to 60 days of bed rest and to reambulation [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2023, 55(3): 365-375.
- [44] 李萌, 张舒, 胡泽兵, 等. 模拟失重对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 生物学功能的影响 [J]. *空军军医大学学报*, 2024, 45(2): 141-145.
- [45] CALCAGNO G, JEANDEL J, FRIPPIAT JP, *et al.* Simulated microgravity disrupts nuclear factor kappaB signaling and impairs murine dendritic cell phenotype and function [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1720.
- [46] MIRANDA S, VERMEESSEN R, RADSTAKE WE, *et al.* Lost in space? Unmasking the T cell reaction to simulated space stressors [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16943.
- [47] GALLARDO-DODD CJ, OERTLIN C, RECORD J, *et al.*

- Exposure of volunteers to microgravity by dry immersion bed over 21 days results in gene expression changes and adaptation of T cells [J]. *Sci Adv*, 2023, 9 (34): eadg1610.
- [48] WERNLE K, THIEL CS, ULLRICH O. Increased H3K9me3 and F-actin reorganization in the rapid adaptive response to hypergravity in human T lymphocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17232.
- [49] MOSER D, BIERE K, LIEMERSDORF C, *et al.* Differential effects of hypergravity on immune dysfunctions induced by simulated microgravity [J]. *FASEB J*, 2023, 37(5): e22910.
- [50] SHISHKINA V, KOSTIN A, ALEXEEVA N, *et al.* Histoarchitecture of stromal collagen fibers in gastrointestinal hollow organs of mice after a 30-day space flight [J]. *Heliyon*, 2024, 10(1): e23287.
- [51] 李华娴. 模拟失重对大肠埃希菌耐受性的影响及 Hfq 调控机制研究 [D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2023.
- [52] BEDREE JK, KERNS K, CHEN T, *et al.* Specific host metabolite and gut microbiome alterations are associated with bone loss during spaceflight [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(5): 112299.
- [53] LI Y, LIU Z, LUO G, *et al.* Effects of 60 days of 6 degrees head-down bed rest on the composition and function of the human gut microbiota [J]. *iScience*, 2023, 26(5): 106615.
- [54] BERARDINI M, GESUALDI L, MORABITO C, *et al.* Simulated microgravity exposure induces antioxidant barrier deregulation and mitochondria enlargement in TCam-2 cell spheroids [J]. *Cells*, 2023, 12(16): 2106.
- [55] MIGLIETTA S, CRISTIANO L, ESPINOLA MSB, *et al.* Effects of simulated microgravity *in vitro* on human metaphase II oocytes: An electron microscopy-based study [J]. *Cells*, 2023, 12(10): 1346.
- [56] SVENTITSKAYA M A, OGNEVA I V. Reorganization of the mouse oocyte' cytoskeleton after cultivation under simulated weightlessness [J]. *Life Sci Space Res*, 2024 (40): 8-18.
- [57] ANDRADE MR, AZEEZ TA, MONTGOMERY MM, *et al.* Neurovascular dysfunction associated with erectile dysfunction persists after long-term recovery from simulations of weightlessness and deep space irradiation [J]. *FASEB J*, 2023, 37(12): e23246.
- [58] GONG B, TANG J, JIANG X, *et al.* *In situ* fluorescence-photoacoustic measurement of the changes of brown adipose tissue in mice under hindlimb unloading [J]. *J Appl Physiol*, 2023, 135(2): 251-259.
- [59] LIU T, MELKUS G, RAMSAY T, *et al.* Bone marrow adiposity modulation after long duration spaceflight in astronauts [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4799.
- [60] GU X, HAN Y, SHAO Y, *et al.* Gene expression changes reveal the impact of the space environment on the skin of International Space Station astronauts [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2023, 48(10): 1128-1137.
- [61] RADSTAKE WE, GAUTAM K, MIRANDA S, *et al.* The effects of combined exposure to simulated microgravity, ionizing radiation, and cortisol on the *in vitro* wound healing process [J]. *Cells*, 2023, 12(2): 246.
- [62] ZHOU Y, LV W, PENG X, *et al.* Simulated microgravity attenuates skin wound healing by inhibiting dermal fibroblast migration via F-actin/YAP signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(12): 2751-2764.
- [63] SHIBATA S, WAKEHAM DJ, THOMAS JD, *et al.* Cardiac effects of long-duration space flight [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(8): 674-684.
- [64] TAKAHASHI I, MATSUZAKI T, KUROKI H, *et al.* Treadmill exercise suppresses histological progression of disuse atrophy in articular cartilage in rat knee joints during hindlimb suspension [J]. *Cartilage*, 2023, 14(4): 482-491.
- [65] SCOTT JM, FEIVESON AH, ENGLISH KL, *et al.* Effects of exercise countermeasures on multisystem function in long duration spaceflight astronauts [J]. *NPJ Microgravity*, 2023, 9(1): 11.
- [66] HAYASHI T, FUJITA R, OKADA R, *et al.* Lunar gravity prevents skeletal muscle atrophy but not myofiber type shift in mice [J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 424.
- [67] MCGREGOR HR, LEE JK, MULDER ER, *et al.* Artificial gravity during a spaceflight analog alters brain sensory connectivity [J]. *Neuroimage*, 2023(278): 120261.
- [68] SEIDLER R, TAYS G, HUPFELD K, *et al.* Daily artificial gravity partially mitigates vestibular processing changes associated with head-down tilt bedrest [J/OL]. *Res Sq*, 2023, doi: 10.21203/rs.3.rs-3157785/v1.
- [69] HOENEMANN JN, MOESTL S, VAN HERWAARDEN AE, *et al.* Effects of daily artificial gravity training on orthostatic tolerance following 60-day strict head-down tilt bedrest [J]. *Clin Auton Res*, 2023, 33(4): 401-410.
- [70] RAMOS-NASCIMENTO A, GRENGA L, HAANGE SB, *et al.* Human gut microbiome and metabolite dynamics under simulated microgravity [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2259033.
- [71] SHIMIZU R, HIRANO I, HASEGAWA A, *et al.* Nrf2 alleviates spaceflight-induced immunosuppression and thrombotic microangiopathy in mice [J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 875.
- [72] GE Y, ZHANG B, SONG J, *et al.* Discovery of salidroside

- as a novel non-coding RNA modulator to delay cellular senescence and promote BK-dependent apoptosis in cerebrovascular smooth muscle cells of simulated microgravity rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14531.
- [73] CHEN F, JIANG N, ZHANG YW, *et al.* Protective effect of *Gastrodia elata* blume ameliorates simulated weightlessness-induced cognitive impairment in mice [J]. *Life Sci Space Res*, 2023(36): 1-7.
- [74] LIU T, MA Y, ZHAO H, *et al.* Hawthorn leaves flavonoids attenuate cardiac remodeling induced by simulated microgravity [J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 683-695.
- [75] QI W, MA T, JI Y, *et al.* Cordymin alleviates osteoporosis induced by hindlimb unloading via regulating the gut-microelements-bone axis—For non-clinical studies [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24(1): 932.
- [76] WANG W, ZHONG Y, ZHOU Y, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound mitigates cognitive impairment by inhibiting muscle atrophy in hindlimb unloaded mice [J]. *J Acoust Soc Am*, 2023, 154(3): 1427-1438.
- [77] SHI H, LI F, ZHANG F, *et al.* An electrical stimulation intervention protocol to prevent disuse atrophy and muscle strength decline: An experimental study in rat [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2023, 20(1): 84.
- [78] 侯文涛, 付蕊, 朱明强, 等. 重复经颅磁刺激对后肢去负荷小鼠神经元兴奋性及离子通道影响的研究 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2023, 40(1): 8-19.
- [79] ZHANG G, ZHEN C, YANG J, *et al.* 1-2 T static magnetic field combined with Ferumoxytol prevent unloading-induced bone loss by regulating iron metabolism in osteoclastogenesis [J]. *J Orthop Translat*, 2023 (38): 126-140.
- [80] BLOTTNER D, MORIGGI M, TRAUTMANN G, *et al.* Space omics and tissue response in astronaut skeletal muscle after short and long duration missions [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 4095.
- [81] PUSIL S, ZEGARRA-VALDIVIA J, CUESTA P, *et al.* Effects of spaceflight on the EEG alpha power and functional connectivity [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9489.
- [82] TRAN V, CARPO N, CEPEDA C, *et al.* Oligodendrocyte progenitors display enhanced proliferation and autophagy after space flight [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(2): 201.
- [83] ATIAKSHIN D, KOSTIN A, SHISHKINA V, *et al.* Space-flight- and microgravity-dependent alteration of mast cell population and protease expression in digestive organs of mongolian gerbils [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13604.