

王玲,袁天晨,吴丽瑶. 模拟太空环境应激损伤及防护相关动物实验研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(4): 589-596.

Wang L, Yuan TC, Wu LY. Research progress on animal experiments simulating stress damage and protection in the space environment [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(4): 589-596.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.04.019

# 模拟太空环境应激损伤及防护相关动物实验研究进展

王玲<sup>1\*</sup>, 袁天晨<sup>2</sup>, 吴丽瑶<sup>3</sup>

(1. 三峡公共检验检测中心, 湖北 宜昌 443000; 2. 宜昌市中医医院, 湖北 宜昌 443000;  
3. 南方医科大学第三附属医院药学部, 广州 510630)

**【摘要】** 众所周知, 太空复杂的空间环境会对航天员的身体机能产生威胁, 尤其会对中枢神经系统、心血管系统、骨骼肌肉系统、免疫系统、消化系统等产生不利影响, 甚至诱导重要器官重塑。因此, 通过动物实验模拟太空飞行环境以明确太空应激损伤的机制, 了解抵抗损伤的保护措施具有重要意义。本文从动物实验应激损伤及保护机制两方面进行阐述, 旨在为今后的航天探索提供更多参考。

**【关键词】** 太空环境; 动物实验研究; 应激损伤; 防护

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 04-0589-08

## Research progress on animal experiments simulating stress damage and protection in the space environment

WANG Ling<sup>1\*</sup>, YUAN Tianchen<sup>2</sup>, WU Liyao<sup>3</sup>

(1. Three Gorges Public Inspection and Testing Center, Yichang 443000, China. 2. Yichang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yichang 443000. 3. the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630)

Corresponding author: WANG Ling. E-mail: 546698928@qq.com

**【Abstract】** The space environment challenges many of the biological processes in the human body, in particular, the central nervous system, cardiovascular system, skeletal muscle system, immune system, digestive system, and can even induce the remodeling of vital organs. Therefore, simulating the space flight environment through animal experiments is important for elucidating the mechanism of space stress injury and understanding potential protective measures against injury. This article expounds the stress injury and protection mechanisms of animal experiments, to provide a reference for future space exploration.

**【Keywords】** space environment; animal research; stress injury; protection

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

执行长期太空任务时, 其复杂的空间环境会对航天员的身体机能产生威胁, 失重是常见的形式, 使体内液体的分布及承重方式发生变化, 目前研究发现, 失重会对中枢神经系统、心血管系统、骨骼肌肉系统、消化系统、免疫系统产生不利影响,

甚至诱导重要器官重塑。此外, 太空中的辐射也是潜在的风险因素之一, 在辐射的影响下, 会加重系统进一步的损伤。通过动物实验全方位模拟太空的空间环境的实验方法, 使实验结果更具准确性及客观性。本文概括了近几年关于太空环境对上述

系统应激损伤机制的研究进展,并对太空环境引起的应激防护研究进展进行总结,期望能为探索太空环境引起的应激损伤发生机制以及对抗防护提供参考。

## 1 模拟太空环境应激损伤动物实验研究

### 1.1 对中枢神经系统的应激损伤

多项实验表明,通过吊尾模拟失重,可使大鼠表现焦虑和抑郁行为,其行为主要表现在主动避险、探究和运动行为减少<sup>[1]</sup>。Gros 等<sup>[2]</sup>最新研究表明,在模拟失重的大鼠中,其空间学习能力减弱,加入模拟辐射照射因素后,能够增加抑郁样行为。

有学者认为大脑神经递质及单胺功能受到了改变,这些改变可引起行为及情绪的变化。如单胺类神经递质如去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺(serotonin, 5-HT)等参与了行为和情绪的调节,Gros 等<sup>[2]</sup>研究证实在 7 d 的太空飞行后,大鼠大脑的儿茶酚胺和血清素发生了特定的、受限的变化,修改了一些属于前庭/运动系统的大脑区域(下橄榄核、红核、小脑、躯体感觉皮层、黑质和伏隔核壳)NE、DA 组织含量。DA 和 5-HT 含量在前边缘皮层有所降低,并且已经重塑了大脑中单胺能系统的组织,这样的改变并非致病性的,但可能会导致短暂的易感性发展为神经精神疾病,尤其是情绪障碍。Raber 等<sup>[3]</sup>的太空环境模拟实验表明学习能力减弱与中脑  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)含量有关,在仅后肢卸载组以及仅辐射组,海马体 GABA 及谷氨酸(glutamate acid, Glu)的表达量明显降低,而在接受辐射及后肢卸载组中 GABA 含量在皮质组织中低于对照组。Popova 等<sup>[4]</sup>将小鼠置于空中飞行 30 d 后,观察到控制 DA 合成的关键酶酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)表达下降,下丘脑及纹状体中 D1 受体的表达下调。此外,武强强等<sup>[1]</sup>、Wang 等<sup>[5]</sup>在地面进行的尾吊模拟失重实验中也出现类似结果,尾吊模拟失重使大鼠 NE、DA、5-HT、GABA 等表达量下降, Glu 表达增加,其血清中皮质酮(corticosterone, CORT)和促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)等水平升高,大脑皮层中脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达下降,大脑皮层神经元萎缩;小鼠海马区 Glu 水平显著降低,其受体 N-甲基 D-天冬氨酸受体亚型 2A/2B(N-Methyl D-

Aspartate receptor subtype 2A/2B, NR2A/2B)的亚基表达也降低。众多研究均表明,在太空环境下,动物脑部的兴奋神经递质表达降低,受体表达下调,负责行为、情绪的脑部组织发生特定变化<sup>[6]</sup>。

另外脑部组织发生氧化应激及炎症反应,血脑屏障受损也有助于脑部神经的损害。Zhang 等<sup>[7]</sup>研究表明,超过 14 d 的后肢卸载模拟失重导致行为任务表现不佳,实验组大鼠的乙酰胆碱酯酶(acetylcholine esterase, AChE)活性、脑内丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和 8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-hydroxy-2-deoxyguanosine, 8-OHdG)浓度显著增加。此外,脑中的胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)活性显著减弱。在吊尾模拟失重实验中,大鼠海马组织中的锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的基因和蛋白表达被抑制,过氧化氢(hydrogen peroxide,  $H_2O_2$ )、MDA 水平明显升高。多数研究表明尾吊模拟失重使动物脑内氧自由基增多, SOD、GSH-Px、CAT 等抗氧化酶的含量减少,导致脂质和 DNA 损伤<sup>[1]</sup>。微重力的条件下也会导致血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)受损, Yan 等<sup>[8]</sup>研究表明血脑屏障受损是由于大鼠脑中的紧密连接(tight junctions, TJs)和粘附连接(adherens junctions, AJs)蛋白表达下调所致,在进一步的在人脑微血管内皮细胞(human brain microvascular endothelial cell, HBMECs)实验中, TJs 与 AJs 表达下调是被证实与抑制 Rac1/Wave2/Arp3 通路有关。Mao 等<sup>[9]</sup>另外一项太空飞行实验中,太空飞行会诱导大脑细胞凋亡,海马细胞凋亡增加高达 2.2 倍,海马中水通道蛋白 4(aquaporin4, AQP4)、星形胶质细胞生物标志物 GFAP、血小板内皮细胞粘附分子-1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)表达增加, BBB 相关的紧密连接蛋白 Zonula occludens-1(ZO-1)的表达减少。许多负责细胞功能、细胞凋亡、线粒体功能、神经系统发育、蛋白质/细胞器运输和新陈代谢的蛋白质在太空飞行中发生了显著改变,尤其是具有与脑细胞死亡相关功能的关键蛋白质被显著激活。太空飞行导致的氧化应激、PECAM-1 表达增加、细胞凋亡可能与多种氧化应激

相关的信号通路发生显著改变有关,包括 Hippo 信号通路、Rac 信号通路和多巴胺信号通路。小鼠海马中 ZO-1 的表达降低、PECAM-1 表达增加可能会导致 BBB 处的紧密连接中断,致使通透性增加并导致脑损伤。

脑部血管及颈部血管病变,也会对神经功能产生影响。武强强等<sup>[1]</sup>研究中报道大鼠在模拟失重 2 周后脑动脉平滑肌细胞的 L 型钙通道功能增强,可能导致了大鼠模拟失重后脑动脉血管收缩反应增强。其颈总动脉的血管僵硬增加,血管壁发生纤维化改变,并且胶原蛋白(collagen, COL)的含量增多, COL 构成了胶原纤维,其含量增多使动脉硬化,其颈总动脉的管壁厚度较对照组增大 26%。模拟失重导致大、小鼠颈总动脉、脑血管壁增厚硬化,肌源性紧张度增高,管径缩小,脑血流阻力增高,脑血流速度变慢进而对大脑功能产生一定影响。

### 1.2 对心血管系统的应激损伤

太空飞行将对航天员的心血管系统产生诸多影响,在执行任务期间多名航天员曾报道出现心律失常<sup>[10]</sup>,最近在长期国际空间站(International Space Station, ISS)任务期间对机组人员进行的体内血管研究表明,太空飞行引起的颈动脉和肱动脉的结构和功能变化,这样的改变可能与氧化应激及心血管炎症生物标记物的激活有关<sup>[11]</sup>。余志斌等<sup>[12]</sup>早期模拟失重实验发现大鼠心肌收缩性能与钙反应降低,心内膜亦可能受损。航天飞行大鼠中,可发现线粒体密度下降,众多研究均在提示,长期太空飞行的条件下,对心血管的影响不可忽视,也会造成相对较大的心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的风险。

针对心血管影响方面的机制研究尚不明确, Walls 等<sup>[13]</sup>研究报道,将果蝇放在 ISS 上出生、发育并成年生活 1 ~ 3 周,微重力条件下,心腔大小和心脏收缩性和输出量显著降低。这些发现与观察到的肌原纤维重塑、肌节计数减少和肌节基因的失调一致,果蝇的心脏功能障碍、心脏受限和肌原纤维紊乱等功能性改变与干扰原肌球蛋白结合的肌钙蛋白突变有密切相关性。离体心脏中的 RNA 测序显示肌节/细胞外基质(extracellular matrix, ECM)基因的表达降低,蛋白酶体基因表达显著增加,表明蛋白质稳态异常,心脏重塑和蛋白质应激可能是心肌对微重力的基本反应。Liang 等<sup>[14]</sup>尾吊法模拟失重实验中,观察到悬尾时间依赖性地诱导钙蛋白酶

激活,从而促进 p38 和 ERK1/2 的激活以及随后响应微重力的心肌细胞中 p47<sup>phox</sup> 上的 Ser345 磷酸化来介导 NADPH 氧化酶的激活,减少心肌细胞大小和心脏重量,并导致小鼠心肌功能障碍及心肌异常。另外一个可能机制与神经压力反射调节有关,有研究证实,长期微重力暴露会减少人类迷走神经心脏传出神经传出和迷走神经压力反射增益<sup>[15-16]</sup>,发生这一现象的原因与具体的机制目前还尚不明确。

太空飞行及失重环境所致的心血管系统的改变,可能是对环境的适应过程,也可能是因环境改变而引起的机体应激反应,具体长期飞行是否与心血管疾病的发生以及相关性研究还有待进一步的证实。

### 1.3 对骨骼肌肉系统的应激损伤

Juhl 等<sup>[17]</sup>研究表明,长期太空飞行会导致航天员骨量丢失,并且随着飞行时长的增加,骨量丢失越严重,丢失速率快于绝经妇女,这一现象的发生与太空特殊的失重及电离辐射环境有相关性。此外,暴露于微重力的航天员在 1 个月内平均骨骼肌质量最多减少 20%,平均骨骼肌强度在最多减少 30%。这种骨骼肌质量和功能的丧失可能会阻碍或阻止航天员执行任务,并增加他们在地球上返回更高重力条件时受伤的风险。因此,借助动物实验来研究微重力如何影响太空飞行期间的骨骼肌肉系统发育和功能,对于抵抗太空飞行导致的骨骼肌肉系统应激损伤至关重要。

与骨质流失相关细胞有 3 类:成骨细胞、破骨细胞、骨细胞,失重状态下骨量丢失的关键在于骨平衡被打破,骨吸收速率大于骨形成,这一现象与上述 3 种细胞在失重状态下的信号响应有关。Dufour 等<sup>[18]</sup>在微重力大鼠模型中发现成骨细胞凋亡增加和成骨细胞总数减少,这与大鼠骨骼中  $\alpha 5 \beta 1$ -PI3K-Bcl-2 存活途径的下调有关。Blaber 等<sup>[19]</sup>将雌性小鼠在 STS-131 穿梭机上暴露于微重力 15 d 发现成骨细胞在微重力状态下,其诱导细胞凋亡因子细胞肿瘤抗原 53(cell tumor antigen 53, Trp53/p53)及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A(cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, Cdkn1a/p21)基因表达均显著下调,破坏成骨细胞周期,可能是骨丢失的原因之一。在该研究中还发现破骨细胞覆盖的骨表面显著增加,这表明破骨细胞活性的增加部分是骨量减少的原因。此外,Chatani 等<sup>[20]</sup>将 TRAP-GFP/Osterix-

DsRed 双转基因青鳉鱼饲养于 ISS 中,在饲养的第 56 天,发现破骨细胞被激活,与地面对照相比,其咽骨钙化区域减少,上咽骨与牙齿的矿物密度显著下降。这些研究均证实,在失重状态下的骨失衡,成骨细胞被抑制,破骨细胞被激活,在失重下维持骨平衡是航空飞行的一大预防热点。

根据 Juhl 等<sup>[17]</sup>报道,将骨骼成熟的小鼠和大鼠暴露于太空飞行中微重力会导致比目鱼肌和腓肠肌在 2 周内快速损失,并且这一现象在氧化慢肌(如比目鱼肌)比糖酵解快肌(如指长伸肌)中更为明显,伴随比目鱼肌质量下降的是慢肌 I 型纤维的优先损失和快肌 IIB 纤维的增加。而 Gambara 等<sup>[21]</sup>在太空飞行 30 d 小鼠骨骼肌的整体基因分析中也发现,与地面对照相比,太空飞行小鼠比目鱼中肌多达 680 个差异表达基因,而指长伸肌中发现了只有 72 个差异表达基因(仅有 24 个共同基因)。在最新的研究中也提出,肌肉力量的丢失与  $Ca^{2+}$  失调有关。Braun 等<sup>[22]</sup>在太空飞行的小鼠比目鱼肌中发现  $Ca^{2+}$  摄取严重受损,这可能与比目鱼肌中的肌(内)质网  $Ca^{2+}$  ATP 酶泵功能障碍有关,但是在胫前肌并未发现该改变,这说明失重对糖酵解快肌与氧化慢肌功能影响的机制存在差异,还需进一步证实。

#### 1.4 对消化系统的应激损伤

据报道,微重力下小鼠唾液蛋白的组成发生了变化,尤其是唾液淀粉酶和富含脯氨酸的蛋白,其含量均有所降低。进一步的研究表明,这可能与 cAMP 信号通路有关,唾液中特定的蛋白质含量可以作为太空飞行中应激事件发生的潜在生物学标志物<sup>[23-24]</sup>。

Lu 等<sup>[25]</sup>指出在失重环境中,胃部间质细胞受到模拟失重的影响,可能导致胃起搏和慢波障碍,导致胃动力障碍。胃黏膜屏障在早期可能遭受局部和全身性应激损伤。具体表现为 SOD、MDA 和一氧化氮(nitric oxide, NO)的表达增加,导致某些胃黏膜腺细胞核收缩变形、线粒体肿胀和内质网扩张,进一步研究认为可能与胃黏膜细胞的核糖体受到显著影响有关,模拟微重力的第 7 天发现 542 种蛋白质表达出现异常(286 种上调和 256 种下调),氧化应激更加明显,同时细胞内出现炎症和连接减弱<sup>[26]</sup>。李彬彬等<sup>[24]</sup>研究报道经历太空飞行的小鼠可观察到肠道杯状细胞数量的减少,盲肠上皮绒毛排列紊乱且稀疏,小肠黏膜通透性增加等现象,这可能与肠道 NF- $\kappa$ B 表达上调,小肠黏膜上皮细胞间

紧密连接蛋白的表达显著降低有关。

在失重环境下,肝细胞的增殖潜能降低,表明增殖标志物 Ki67、PCNA 和 PH3 的表达受到显著抑制,同时细胞周期调节分子(CCNA2、CCND1、CDK1 和 CDK2)在悬尾大鼠肝中下调。Ho 等<sup>[26]</sup>张氏肝细胞(Chang Liver Cells, CCL-13)实验结果也提示细胞周期相关蛋白的下调,例如细胞周期蛋白 A1 和 A2、细胞周期蛋白 D1 和细胞周期蛋白依赖性激酶 6(cyclin-dependent kinase 6, Cdk6),还表现出  $\alpha$ -微管蛋白 3 和  $\beta$ -肌动蛋白的下调,从而诱导细胞骨架重组。这些结果表明,失重环境下肝细胞的抑制增殖可能与主要细胞周期调节分子和主要细胞骨架蛋白的减弱有关。

#### 1.5 对免疫系统的应激损伤

在太空飞行过程中,航天员会受到包括微重力在内的各种身体压力,这可能会导致免疫功能障碍,从而可能使航天员容易感染和生病,但是关于航天飞行免疫抑制的机制现在尚不明确。研究证实,航天飞行环境会抑制单核/巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞等固有免疫细胞的数量、吞噬、分泌细胞因子等功能,降低机体免疫能力,这可能与单核细胞表面标记物 CD14、吞噬相关受体表达下降,巨噬细胞 TNF $\alpha$  表达下调,精氨酸酶 I 表达上调,自然杀伤细胞细胞表面受体 NKG2A 及 NKG2D 表达下降,树突状细胞表面 MHC I 类分子、MHC II 类分子及 CD86 分子表达减少有关<sup>[27-28]</sup>。韩浩伦等<sup>[29]</sup>在模拟失重与飞船环境的豚鼠实验中,也观察到 T 淋巴细胞增殖抑制。此外航天飞行的免疫功能障碍还可能与内源微生物稳态失衡有关,Wang 等<sup>[30]</sup>研究表明在模拟失重小鼠中,微重力抑制促炎细胞因子介导的对柠檬酸杆菌感染的肠道免疫并诱导肠道微生物群的紊乱,从而诱发肠道感染,失重环境会在感染期间通过抑制巨噬细胞 p38 和 Erk/MAPK 通路从而抑制先天免疫反应。

## 2 模拟太空环境导致应激损伤的防护措施在动物实验中的研究进展

### 2.1 化学药物治疗

某些抗生素也可以缓解失重引起的脑部应激损伤,Lin 等<sup>[31]</sup>发现四环素类抗生素米诺环素通过抑制小胶质细胞的激活,使海马中神经干细胞的数量恢复到正常水平,有可能成为改善微重力导致的学习和记忆损伤的新治疗靶点。Zhai 等<sup>[32]</sup>发现大环内酯类抗生素雷帕霉素通过改变 NR2A/2B 的表

达,提高失重模拟小鼠海马体总超氧化物歧化酶(total superoxide dismutase, T-SOD)活性并降低了MDA以及羧化蛋白的水平,进一步提高海马体神经元自噬水平,可平息失重小鼠的焦虑情绪并增加其探索行为。

抗骨质疏松治疗相关药物对失重引起的骨量丢失有一定对抗作用,如补充维生素D与钙剂能够有效防止骨量丢失;双磷酸盐可抑制骨吸收,减少骨折发生率,但其发热、肌痛、急性肾衰等不良反应仍是人们关注热点;雌激素及选择性雌激素受体调节剂可以抑制破骨细胞激活,但其刺激骨生成能力却有限;微量元素锌及维生素K等对骨代谢起着重要作用,是太空重要营养补充物质<sup>[33]</sup>。

## 2.2 中医疗法

龙血是来自中国云南龙血树的红色树脂,具有止血、改变血液流变学、抗氧自由基、抗炎镇痛、促进表皮修复等药理作用<sup>[34]</sup>。Li等<sup>[35]</sup>研究证实,龙血通过修复微绒毛和隐窝、抑制炎症因子、降低通透性和上调微重力大鼠回肠中TJs和AJs的表达来防止肠上皮屏障破坏,而这一保护潜在机制可能是龙血促进由Rac1/Wave2/Arp3途径介导的粘着斑(focal adhesions, FAs)的形成,并助于肠上皮细胞迁移和上皮屏障修复,这一修复功能可能与龙血中的龙血素C有关。

传统中药人参总皂苷(total ginsenosides, GST)具有保护海马神经元并恢复小鼠模拟失重造成的记忆损伤,还可恢复与学习记忆相关的物质如酪氨酸、色氨酸、天冬酰胺、苯丙氨酸和胆碱等的含量。Wu等<sup>[36]</sup>曾报道GST的碱性水解产物达玛烷皂苷(Dammarane saponins, DS)通过激活MAPK通路、抑制PI3K-Akt-mTOR通路,从而调节脑神经递质的水平,从而抑制了大鼠在长时间模拟太空飞行环境下诱导的神经损伤,增强了认知功能。Wang等<sup>[37]</sup>最近关于DS改善模拟失重诱导的大鼠抑郁样行为和认知功能障碍又有了新进展,DS通过抑制大鼠海马中AChE活性、激活ChAT、SOD活性可以改善抑郁样行为和认知障碍,DS可作为太空飞行任务下预防和/或治疗抑郁样行为和记忆丧失的潜在药物。

尤金枝等<sup>[38]</sup>太空养心丸的研究发现,通关观察各个实验组大鼠的精神状态及疾病相关指标,太空养心丸在一定程度上,可缓解微重力大鼠的应激状态,改善心血管功能紊乱,增强心脏功能。另一项中药制剂开心散可逆转血清中升高的ROS,提高抗

氧化活性来改善模拟失重大鼠引起的记忆损伤<sup>[1]</sup>。

针灸是传统中医的重要组成部分,将其与电子技术相结合而成的穴位刺激疗法在临床得到广泛应用,孙喜庆等<sup>[39]</sup>研究表明,电刺激内关穴可部分对抗尾悬吊模拟失重引起的大鼠左心功能降低,调节大鼠下丘脑中5-HT的含量,抑制丘脑-垂体-肾上腺轴的兴奋状态。还能明显改善模拟失重后人体的心脏收缩功能,对失重引起的心血管功能失调有防护作用。

## 2.3 微生物制剂干预

长期的太空飞行环境会导致机体胃肠道的微生物稳态环境失衡,改变大小鼠肠道微生物,使有害菌的数量增加,益生菌的数量减少,Yim等<sup>[40]</sup>报道微重力会对益生菌Nissle 1917产生影响,使其在微重力下产生较低的抗酸性和粘附能力,这可能使其在通过胃的酸性条件并附着于肠细胞时更难以存活。Wang等<sup>[30]</sup>给动物喂益生菌可以改善其肠道菌群失调的情况,能有效减轻微重力诱导的对病原菌感染的先天免疫反应的抑制,VSL#3是一种由8种活的冻干细菌组成的高浓度益生菌制剂,含有某些免疫刺激物质,包括toll样受体(toll-like receptor, TLR)配体(如脂磷壁酸、核酸和肽聚糖)和nod样受体(nod-like receptor, NLR)配体(如胞壁酰二肽),这些成分可以同时作用于先天和后天免疫系统,从而发挥作用。另外也有研究证实,益生菌的喂养还可以上调海马神经退行性因子及神经营养因子的表达,改善学习记忆和大脑功能损伤<sup>[1]</sup>。

## 2.4 物理治疗

Xu等<sup>[41]</sup>发现重复性经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)用于模拟失重小鼠可增加Glu和NR2B的低表达并降低GABA、谷氨酸脱羧酶67(glutamic acid decarboxylase67, GAD67)、海马中的A型 $\gamma$ -氨基丁酸 $\alpha$ 1亚基(GABA type A receptor subunit  $\alpha$ 1, GABAAR $_{\alpha 1}$ )的高表达,维持谷氨酸能和 $\gamma$ -氨基丁酸系统的平衡,缓解认知和神经震荡障碍。此外,Yang等<sup>[42]</sup>证实rTMS通过增强神经系统对后肢肌肉的控制还可改善微重力下大鼠的步态障碍。

早期研究发现,在微重力模型小鼠中进行恒定频率(120 Hz)的机械振动干预,可有效减缓肌肉萎缩进程<sup>[43]</sup>。近期的研究也表明,5~90 Hz变频振动能够在微重力环境下促进成骨细胞增殖,并对其分化具有一定的保护作用<sup>[33]</sup>。这些实验结论,对机

械振动对于骨骼肌肉系统的对抗保护提供了一定的理论及实验基础。

李文苑等<sup>[44]</sup>研究发现低频电磁场对失重引起的骨量丢失有良好的抵抗作用,尤其是较 50 Hz 0.6 mT 低频脉冲电磁场(PEMFs)可防止失重大鼠 50% 的骨密度(bone mineral density, BMD)降低,更好的提高失重大鼠骨量。

王峻等<sup>[45]</sup>认为,在执行飞行任务的过程中,由于失重、工作压力、生理节律紊乱、狭小空间等应激导致心理反应,有些反应对任务执行有着积极影响,但有些反应也会引起任务失败,因此心理训练对于航天员而言至关重要。除了模拟太空飞行的特殊环境进行心理训练外,国际上还认为应该予以社会性及专业心理支持,社会性心理支持应包括提供地面新闻、广播、电视、亲友视频、乐器及刊物等,专业心理支持包括私密天地专业心理密话、心理宜居设计等。此外,运动也是有效保持良好心态的措施。

谭荣等<sup>[33]</sup>研究表明,运动锻炼能有效提高骨密度并且增强有氧运动能力,航天员采取增强阻力运动后,骨量丢失从 1% 下降至 0.3% ~ 0.5%,通过运动能够有效缓解太空飞行引起的骨量丢失。另外, Graham 等<sup>[46]</sup>研究表明,在微重力模拟条件下,适当的运动锻炼能够有效对抗肌肉萎缩。运动锻炼的具体保护机制现在尚不完全明确,并且单一的运动锻炼保护方式并不能完全抵抗骨量丢失与肌肉萎缩,还需与其他的抵抗方法联合使用。

综上所述,化学药物治疗,中医药疗法、微生态制剂干预及物理疗法的应用,对失重模型大小鼠的中枢神经应激损伤、心血管功能障碍、免疫抑制、肠道损伤、骨骼肌肉系统障碍起到一定的改善作用,也得到相应数据的支持,值得进一步的探索研究。

### 3 结语

模拟太空环境引起的应激损伤涉及中枢神经系统、心血管系统、骨骼肌肉系统、消化系统、免疫系统等方面,其机制的探索也有初步成效,但尚不完全明确。在动物模型中进行环境模拟时,如何优化环境模拟措施,设计动物实验,对实验动物进行条件筛选,得到稳定且一致的实验结果至关重要。防护相关研究也取得了新的进展,并补充了相应的防护机制,但在药物治疗方面,对于药物不良反应在太空环境中是否与地面一致,是否有不良反应对

抗的方案也需要进一步探索解决。未来可以从以上多方面着手,将重点放在尚未阐明应激机制的系统领域,进一步来探索太空飞行任务对航天员各个系统的影响机制以及对应的防护措施,从而能够全方位保障航天员的人身安全。

### 参 考 文 献(References)

- [1] 武强强, 张学英, 王德华, 等. 模拟失重对啮齿动物情绪和认知的影响及缓解措施研究进展[J]. 航天医学与医学工程, 2021, 34(2): 183-188.  
Wu QQ, Zhang XY, Wang DH, et al. Research progress in effects of simulate weightlessness on emotion and cognition of Rodents mitigating measure [J]. Space Med Med Eng, 2021, 34(2): 183-188.
- [2] Gros A, Lavenu L, Morel JL, et al. Simulated microgravity subtly changes monoamine function across the rat brain [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11759.
- [3] Raber J, Holden S, Sudhakar R, et al. Effects of 5-ion beam irradiation and hindlimb unloading on metabolic pathways in plasma and brain of behaviorally tested WAG/Rij rats [J]. Front Physiol, 2021, 12: 746509.
- [4] Popova NK, Kulikov AV, Kondaurova EM, et al. Risk neurogenes for long-term spaceflight: dopamine and serotonin brain system [J]. Mol Neurobiol, 2015, 51(3): 1443-1451.
- [5] Wang TM, Chen HL, Lv K, et al. iTRAQ-based proteomics analysis of hippocampus in spatial memory deficiency rats induced by simulated microgravity [J]. J Proteomics, 2017, 160: 64-73.
- [6] Kharlamova A, Proshchina A, Gulimova V, et al. Cerebellar morphology and behavioural correlations of the vestibular function alterations in weightlessness [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 126: 314-328.
- [7] Zhang Y, Wang Q, Chen H, et al. Involvement of cholinergic dysfunction and oxidative damage in the effects of simulated weightlessness on learning and memory in rats [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 2547532.
- [8] Yan RR, Liu HY, Lv F, et al. Rac1/Wave2/Arp3 pathway mediates rat blood-brain barrier dysfunction under simulated microgravity based on proteomics strategy [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(10): 5165.
- [9] Mao XW, Nishiyama NC, Byrum SD, et al. Spaceflight induces oxidative damage to blood-brain barrier integrity in a mouse model [J]. FASEB J, 2020, 34(11): 15516-15530.
- [10] Baran R, Marchal S, Garcia Campos S, et al. The cardiovascular system in space: focus on *in vivo* and *in vitro* studies [J]. Biomedicine, 2021, 10(1): 59.
- [11] Basirun C, Ferlazzo ML, Howell NR, et al. Microgravity X radiation: a space mechanobiology approach toward cardiovascular function and disease [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 750775.
- [12] 余志斌, 张立藩. 失重/模拟失重对心肌结构与功能的影响

- [J]. 航天医学与医学工程, 1995, 8(4): 295-297.
- Yu ZB, Zhang LP. Effects of weightlessness/simulated weightlessness on myocardial structure and function [J]. Space Med Med Eng, 1995, 8(4): 295-297.
- [13] Walls S, Diop S, Birse R, et al. Prolonged exposure to microgravity reduces cardiac contractility and initiates remodeling in drosophila [J]. Cell Rep, 2020, 33(10): 108445.
- [14] Liang LW, Li HL, Cao T, et al. Calpain activation mediates microgravity-induced myocardial abnormalities in mice via p38 and ERK1/2 MAPK pathways [J]. J Biol Chem, 2020, 295(49): 16840-16851.
- [15] Cooke WH, Ames JE IV, Crossman AA, et al. Nine months in space: effects on human autonomic cardiovascular regulation [J]. J Appl Physiol (1985), 2000, 89(3): 1039-1045.
- [16] Cox JF, Tahvanainen KU, Kuusela TA, et al. Influence of microgravity on astronauts' sympathetic and vagal responses to Valsalva's manoeuvre [J]. J Physiol, 2002, 538(1): 309-320.
- [17] Juhl OJ 4th, Buettmann EG, Friedman MA, et al. Update on the effects of microgravity on the musculoskeletal system [J]. NPJ Microgravity, 2021, 7(1): 28.
- [18] Dufour C, Holy X, Marie PJ. Skeletal unloading induces osteoblast apoptosis and targets  $\alpha 5\beta 1$ -PI3K-Bcl-2 signaling in rat bone [J]. Exp Cell Res, 2007, 313(2): 394-403.
- [19] Blaber EA, Dvorochkin N, Lee C, et al. Microgravity induces pelvic bone loss through osteoclastic activity, osteocytic osteolysis, and osteoblastic cell cycle inhibition by CDKN1a/p21 [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61372.
- [20] Chatani M, Mantoku A, Takeyama K, et al. Microgravity promotes osteoclast activity in medaka fish reared at the international space station [J]. Sci Rep, 2015, 5: 14172.
- [21] Gambaro G, Salanova M, Ciciliot S, et al. Gene expression profiling in slow-type calf soleus muscle of 30 days space-flown mice [J]. PLoS One, 2017, 12(1): e169314.
- [22] Braun JL, Geromella MS, Hamstra SI, et al. Characterizing SERCA function in murine skeletal muscles after 35-37 days of spaceflight [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11764.
- [23] Mednieks M, Khatri A, Rubenstein R, et al. Microgravity alters the expression of salivary proteins [J]. Oral Health Dent Manag, 2014, 13(2): 211-216.
- [24] 李彬彬, 陈正阳, 郭松, 等. 失重环境对消化系统创伤和应激损伤及修复研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(17): 1088-1094.
- Li BB, Chen ZY, Guo S, et al. Progress in research of digestive system trauma and stress injury under microgravity environments [J]. World Chin J Digestol, 2019, 27(17): 1088-1094.
- [25] Lu SY, Guo S, Chai SB, et al. Proteomic analysis of the effects of simulated microgravity in human gastric mucosal cells [J]. Life Sci Space Res (Amst), 2022, 32: 26-37.
- [26] Ho CNQ, Tran MT, Doan CC, et al. Simulated microgravity inhibits the proliferation of Chang liver cells by attenuation of the major cell cycle regulators and cytoskeletal proteins [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4550.
- [27] 王艺璇, 周骅, 陈丽华, 等. 航天飞行环境对固有免疫细胞功能影响的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(10): 916-919.
- Wang YX, Zhou H, Chen LH, et al. Effects of spaceflight environments on innate immune cells [J]. Acad J Chin PLA Med School, 2016, 37(10): 916-919.
- [28] Sun Y, Kuang Y, Zuo Z. The emerging role of macrophages in immune system dysfunction under real and simulated microgravity conditions [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2333.
- [29] 韩浩伦, 吴玮, 王刚, 等. 模拟失重及飞船舱内噪声复合因素对豚鼠免疫功能的影响 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(21): 3842-3843.
- Han HL, Wu W, Wang G, et al. The effects of simulated noise in spaceship with weightlessness on immunologic function of guinea pigs [J]. J Practical Med, 2011, 27(21): 3842-3843.
- [30] Wang J, Han CH, Lu Z, et al. Simulated microgravity suppresses MAPK pathway-mediated innate immune response to bacterial infection and induces gut microbiota dysbiosis [J]. FASEB J, 2020, 34(11): 14631-14644.
- [31] Lin T, Du J, Liu L, et al. Treatment with minocycline suppresses microglia activation and reverses neural stem cells loss after simulated microgravity [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 7348745.
- [32] Zhai BH, Shang XL, Fu JX, et al. Rapamycin relieves anxious emotion and synaptic plasticity deficits induced by hindlimb unloading in mice [J]. Neurosci Lett, 2018, 677: 44-48.
- [33] 谭荣, 顾建文. 航天员中长期飞行骨骼健康管理研究现状 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(6): 932-936.
- Tan R, Gu JW. Current status of skeletal health management in middle and long duration astronauts [J]. Chin J Osteoporos, 2020, 26(6): 932-936.
- [34] 张丽, 王绪平, 黄孝闻, 等. 血竭及龙血竭化学成分、药理作用研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(20): 2605-2611.
- Zhang L, Wang XP, Huang XM, et al. Advance of the chemical components and pharmacological effects of *draconis sanguis* and *resina draconis* [J]. Chin J Modern Appl Pharm, 2019, 36(20): 2605-2611.
- [35] Li Y, Liu S, Liu H, et al. Dragon's blood regulates rac1-WAVE2-Arp2/3 signaling pathway to protect rat intestinal epithelial barrier dysfunction induced by simulated microgravity [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2722.
- [36] Wu XR, Li D, Liu JL, et al. Dammarane saponins ameliorates neurocognitive functional impairment induced by simulated long-duration spaceflight [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 315.
- [37] Wang Q, Dong L, Wang MD, et al. Dammarane saponins improving simulated weightlessness-induced depressive-like behaviors and cognitive dysfunction in rats [J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 638328.
- [38] 尤金枝, 范雪梅, 王义明, 等. 太空养心丸对模拟失重大鼠心血管功能的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(4): 1041-1045.

- You JZ, Fan XM, Wang YM, et al. Effects of Taikong Yangxinwan on cardiovascular function of simulated weightlessness rats [J]. Chin Tradit Patent Med, 2021, 43(4): 1041-1045.
- [39] 孙喜庆, 孙静, 高原, 等. 穴位刺激对失重心血管效应防护作用及机制研究进展 [J]. 心脏杂志, 2020, 32(5): 513-517.
- Sun XQ, Sun J, Gao Y, et al. Progress in effect of acupoint stimulation on cardiovascular deconditioning induced by weightlessness and its mechanism [J]. Chin Heart J, 2020, 32(5): 513-517.
- [40] Yim J, Cho SW, Kim B, et al. Transcriptional profiling of the probiotic escherichia coli nissle 1917 strain under simulated microgravity [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 2666.
- [41] Xu XX, Xiang ST, Zhang QY, et al. rTMS alleviates cognitive and neural oscillatory deficits induced by hindlimb unloading in mice via maintaining balance between glutamatergic and GABAergic systems [J]. Brain Res Bull, 2021, 172: 98-107.
- [42] Yang JJ, Liang R, Wang L, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) improves the gait disorders of rats under simulated microgravity conditions associated with the regulation of motor cortex [J]. Front Physiol, 2021, 12: 587515.
- [43] Falempin M, In-Albon SF. Influence of brief daily tendon vibration on rat soleus muscle in non-weight-bearing situation [J]. J Appl Physiol (1985), 1999, 87(1): 3-9.
- [44] 李文苑, 田永辉, 高玉海, 等. 不同类型低频电磁场抵抗失重引起的骨流失 [J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(1): 11-20.
- Li WY, Tian YH, Gao YH, et al. Different types of low-frequency electromagnetic fields resist bone loss caused by weightlessness [J]. Acta Acad Med Sin, 2019, 41(1): 11-20.
- [45] 王峻, 秦海波, 田立平, 等. 航天心理学研究与实践 [J]. 航天医学与医学工程, 2018, 31(2): 163-171.
- Wang J, Qin HB, Tian LP, et al. Research and practice of space psychology [J]. Space Med Med Eng, 2018, 31(2): 163-171.
- [46] Graham ZA, Lavin KM, O' Bryan SM, et al. Mechanisms of exercise as a preventative measure to muscle wasting [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 321(1): C40-C57.

[收稿日期] 2022-04-09

## 《中国实验动物学报》稿约

国内刊号 CN 11-2986/Q 国际刊号 ISSN 1005-4847 邮局代号 2-748

### 一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与动物实验相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究快报和进展与综述。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》(北大核心)等数据库收录。

### 二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址: <http://zgsydw.cnjournals.com/>

期待您的来稿!