

DOI: 10.13376/j.cblls/2022082

文章编号: 1004-0374(2022)06-0719-13

航天脑科学研究进展

范媛媛^{1,2,3}, 厉建伟¹, 邢文娟^{1,3}, 凌树宽^{1*}, 李英贤^{1*}

(1 中国航天员科研训练中心航天医学基础与应用国家重点实验室, 北京 100094;

2 河南大学生命科学学院, 开封 475004; 3 空军军医大学航空航天医学系, 西安 710032)

摘要: 探索太空不仅是人类的梦想, 也是各国未来科技竞争的重要领域。脑作为中枢神经系统的重要组成部分, 在机体生理功能的调节中作用关键, 并在长期航天飞行中受到多种空间环境因素的影响, 以及发生返回地球后的再适应改变。因此, 明确航天飞行中多种空间因素对脑结构和功能的影响, 探寻航天员返回地球后脑的再适应改变, 对于制定有效防护措施尤为重要。该文基于太空环境的主要危险因素, 围绕长期航天飞行对航天员脑结构与功能的影响及相关防护机制进行综述, 并展望了中国航天脑科学的未来研究与发展方向。

关键词: 航天飞行; 中枢神经系统; 微重力; 辐射

中图分类号: [V7]; Q426 **文献标志码:** A

Progress in spaceflight brain science

FAN Yuan-Yuan^{1,2,3}, LI Jian-Wei¹, XING Wen-Juan^{1,3}, LING Shu-Kuan^{1*}, LI Ying-Xian^{1*}

(1 State Key Laboratory of Space Medicine Fundamentals and Application, China Astronaut Research and Training Center, Beijing 100094, China; 2 School of Life Sciences, Henan University, Kaifeng 475004, China; 3 School of Aerospace Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Exploring the vast universe is the dream of humans and an important field for future technological competition among countries. As a significant component of the central nervous system, the brain plays a critical role in regulating the body's physiological functions. It is affected by a variety of space environmental factors during long-term spaceflight and re-adaptation changes after returning to earth. Based on the main risk factors astronauts facing during their life in space, this paper reviews the effects of long-term spaceflight on the structure and function of astronauts' brains and related protective mechanisms. The future research and development of aerospace brain science in China is prospected.

Key words: spaceflight; central nervous system; microgravity; radiation

地球是人类生命的摇篮, 探索神秘宇宙不仅是人类不断追寻的梦想, 也是各国未来科技竞争的重要领域。然而人类在探索太空的征途中, 太空环境给航天员身心健康带来巨大的挑战。航天员长期处于微重力、空间辐射、密闭和隔离的太空环境会引起机体心血管功能紊乱、认知能力下降、骨丢失、肌肉萎缩、免疫功能失调及睡眠/觉醒节律紊乱等, 严重影响航天员在轨生活和工作^[1-5]。脑作为中枢神经系统的重要组成部分, 在人体生理功能的调节中作用关键。脑在航天飞行环境中发生的结构和功

能的变化, 不仅影响航天员的认知、情绪及反应能力, 也可通过神经-体液调节改变心血管和内分泌等系统的功能。因此, 研究太空环境对中枢神经系统的影响关系着航天员飞行安全和健康。

收稿日期: 2022-01-25; 修回日期: 2022-04-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(82192882, 81900375, 81822026)

*通信作者: E-mail: yingxianli@aliyun.com (李英贤); sh2ling@126.com (凌树宽)

长期航天飞行可导致脑结构功能改变,还涉及到航天员返回地球后的再适应过程。基于脑在机体生理功能调节中的重要地位,研究太空环境下脑结构功能变化特征并探寻各种环境因素对脑功能的影响及作用机制,对人类更好地完成探索太空任务具有重要的指导作用。随着神舟十三号发射成功,三名航天员顺利入住天和核心舱并进行6个月的在轨生活,为我国进行长期飞行条件下的脑科学研究提供了有利条件,也必将推动我国空间脑科学研究的进步。明确脑对空间环境的适应性改变及航天员返回地球后脑的再适应的变化,对制定相关防护策略和最大限度地保护航天员身心健康具有重要意义。

1 影响航天员中枢神经系统的空间环境因素

在复杂的空间环境中,微重力是与地球环境差异最大的环境因素,对中枢神经系统的影响尤为显著^[6-7]。航天员从离开地球到重返家园,超重与失重的复杂重力变化对机体组织器官产生强烈的刺激,也是航天员必将面对的极大挑战^[8]。航天员进入太空后在长期微重力环境作用下,机体几乎所有的器官将会受到不同程度的影响,其中脑结构和功能在多种航天环境应激条件下也会发生显著的变化。

空间辐射是影响航天员脑功能的又一危险因素^[9]。空间辐射来源于地球俘获带、太阳粒子和银河宇宙,其中短时间大剂量的太阳离子和银河宇宙的高能质子和重离子危害极大^[10]。随着航天员飞行距离的增加,所受空间辐射剂量也会更高。强烈的太空辐射可造成中枢神经系统损伤,引起多种脑功能的改变,严重时可导致航天任务执行能力的下降^[11-12]。

长期处于远离地球的隔离密闭环境,可增加罹患生理和心理问题的风险^[13]。Mars-500试验项目通过模拟航天飞行探索了人类登陆火星过程中航天员对长期封闭环境的耐受情况,表明模拟飞行会引起受试者昼夜节律紊乱、睡眠不足、神经内分泌改变和慢性高碳酸血症,进而引起免疫能力降低^[14]。因此,密闭隔离对航天员的生活和工作带来多种不利影响,如果叠加其他航天飞行诸多危害因素,会引起航天员发生更为严重的健康问题。

航天飞行空间环境因素改变可引起机体多系统发生不同程度的改变,其中中枢神经系统受损会导致人体机能和行为发生改变,并最终影响航天任务的执行能力(图1)。自60年前Yuri Gagarin首次进行90 min的飞行以来,探索太空的时间也逐渐延长,如果前往火星探索,飞行任务可长达数十年以上,中

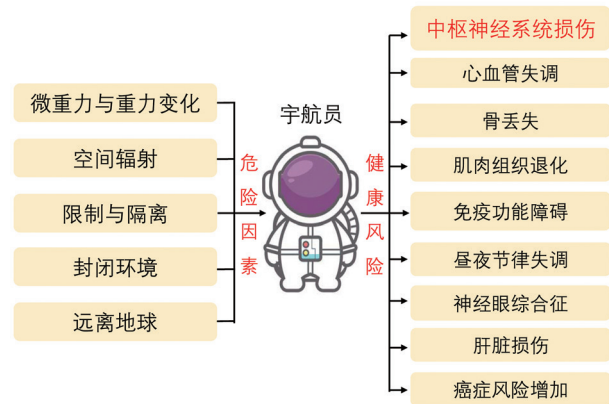


图1 航天飞行中的风险因素及机体各系统的改变

枢神经系统功能无疑也将面对更大挑战。

2 航天飞行对脑结构的影响

2.1 航天飞行对人体脑结构的影响

2014年, McGuire等^[15]通过磁共振成像法评估了102名U2飞行员脑内结构的改变,发现长期暴露于高空低压环境的飞行员,其脑内白质信号水平有所增加。2016年,孟彩丽等^[16]观察了120名战斗机飞行员以及200名普通人脑内白质高信号的发生率及分布情况,发现飞行员脑白质高信号的发生率为15%,普通人脑白质高信号的发生率为7.5%,两组有明显差异,目前认为脑白质的变化与训练飞行中的重力加速度改变相关。同年, Demertzi等^[17]发现,航天飞行可引起航天员右后岛叶间连接、左小脑与中央前后回连接下降。2020年, Jillings等^[18]报道了观察11名男性航天员平均飞行171 d后脑结构的变化,发现小脑内白质体积增加,这种变化在返回地球7个月后仍未恢复。研究表明,长期航天飞行引起大脑半球上移及灰质白质体积减少,返程后灰质额颞体积变化大部分可恢复至正常,而白质体积减少的现象依然存在^[19-22],这表明即使返回地球数月后,飞行对脑结构的影响并未完全恢复正常,航天飞行对脑结构的影响依然存在。长期航天飞行还可引起大脑白质大量变性,而短期飞行对小脑白质变化影响相对较少^[23]。

2018年, *New England Journal of Medicine* 刊登了关于长期航天飞行对脑结构改变的研究报道^[20, 24]。发现航天员在国际空间站长期飞行6个月后,其脑内变化比短期飞行几周者更为显著,具体表现为脑室容积增加、大脑向上移动及脑沟回变窄等改变(图2)。推测该变化与相邻静脉结构受压和脑脊液

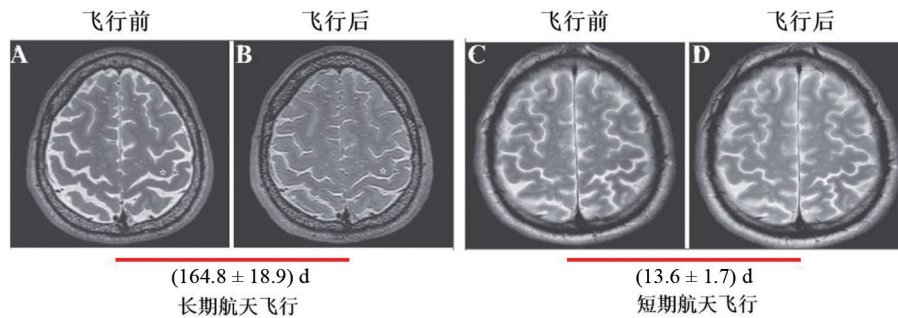
(cerebrospinal fluid, CSF) 流出产生的阻力改变相关, 表明长期航天飞行对脑结构产生显著影响^[25]。

长期航天飞行可使第三脑室 CSF 容量增加, 这种变化在返程后即恢复, 然而蛛网膜下腔 CSF 容量却在返程后增加^[19-22]。与其他脑结构变化相比, 脑内自由水的改变更为显著。从飞行前到飞行后, 额叶、颞叶和枕叶自由水广泛显著增加, 而大脑上部和后部的自由水显著减少^[23] (图 3)。

2.2 航天飞行对啮齿类动物脑结构的影响

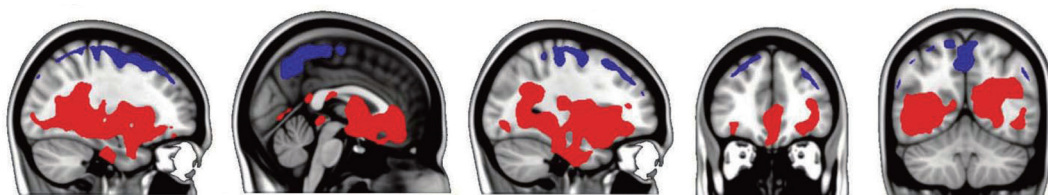
对于啮齿类小动物而言, 30° 后肢去负荷 (hindlimb unloading, HU) 是地面模拟失重状态的常用动物模型, 也是引起突触可塑性损伤发生的动物模型^[26]。

发现机体长期暴露于微重力环境可引起神经可塑性的变化是空间神经科学发展的里程碑^[27]。突触结构和功能受损也是神经系统功能改变的重要原因。研究表明, HU 可导致神经元突触可塑性的发生, 引起轴突终末分支数量发生改变, 这种影响可随 HU 时间的延长而加重。有关 HU 对突触可塑性变化的影响目前主要集中于体感皮层、海马和孤束核内, 观察了突触可塑性和感觉、运动、认知和心血管功能改变的关系 (表 1)^[26, 28-31]。深入了解航天飞行引起脑可塑性的发生和相关行为改变的关系, 制定出相关有效防护干预措施, 对改善脑功能和脑结构的完整性具有极其重要的现实意义。



A: 航天员在国际空间站经历长期航天飞行之前; B: 航天员在国际空间站经历长期航天飞行之后[(164.8 ± 18.9) d]; C: 航天员在国际空间站经历短期航天飞行之前; D: 航天员在国际空间站经历短期航天飞行之后[(13.6 ± 1.7) d]。

图2 航天飞行前后脑沟回的变化^[25]



红色代表自由水增加的区域; 蓝色代表自由水减少的区域。

图3 航天飞行前后脑内自由水的变化^[23]

表1 小鼠尾吊模拟失重效应引起脑内神经元可塑性的变化

尾吊时间	核团	主要结果
14 d	孤束核	NTS内神经元突触前释放Glu和GABA增加, 这种功能性神经可塑性变化是HU诱发心血管疾病的基础 ^[28]
28 d	海马	自噬水平的增加可部分缓解由HU导致的海马内突触可塑性损伤, 并缓解焦虑情绪的发生 ^[26]
14 d	海马	rTMS可有效阻止由HU引起的PPF和LTP的损伤, 增加脊柱细胞密度, 预防突触可塑性损伤的发生 ^[29]
14 d	躯体感觉皮层	体感皮层Va和Vb层内GABA能神经元数量降低、终末分支减少, 导致皮层神经元突触重塑的发生 ^[30]
28 d	躯体感觉皮层	体感皮层III层神经元内ERK1/2磷酸化增加, ERK1/2作为突触可塑性的指标, 参与皮层可塑性发生 ^[31]

NTS: 孤束核; Glu: 谷氨酸; GABA: γ -氨基丁酸; rTMS: 重复经颅磁刺激; PPF: 双脉冲易化; LTP: 长时程增强; ERK1/2: 胞外信号调节激酶1/2。

总之,长期航天飞行可导致脑结构和功能发生损害。从宏观上讲,航天飞行可引起航天员不同脑区的灰质、白质、脑容积及脑脊液的分布发生不同程度的改变,同时引起不同脑区兴奋性的变化,最终导致脑功能异常的发生。从微观上讲,航天环境可引起神经元大小、形态和结构发生改变,引起突触重塑的发生,也可导致不同脑区基因和蛋白质的差异性表达和不同脑区神经环路及细胞分子机制发生改变,最终影响航天员的脑功能及其对飞行任务的处理能力。

3 航天飞行对脑功能的影响

脑电图 (electroencephalogram, EEG) 可通过记录脑内电生理活动的变化反应航天飞行对脑自发节律性电活动的影响。研究表明,航天飞行还可导致脑电活动发生相应改变;在 1 G 飞行条件下,大脑皮层右侧额上回电活动增加^[32](图 4)。这种脑皮层电活动的变化可影响中枢神经系统功能,并产生一定的功能损害,引起感觉、运动、认知、视觉、情绪及协调能力等脑功能发生改变^[33]。

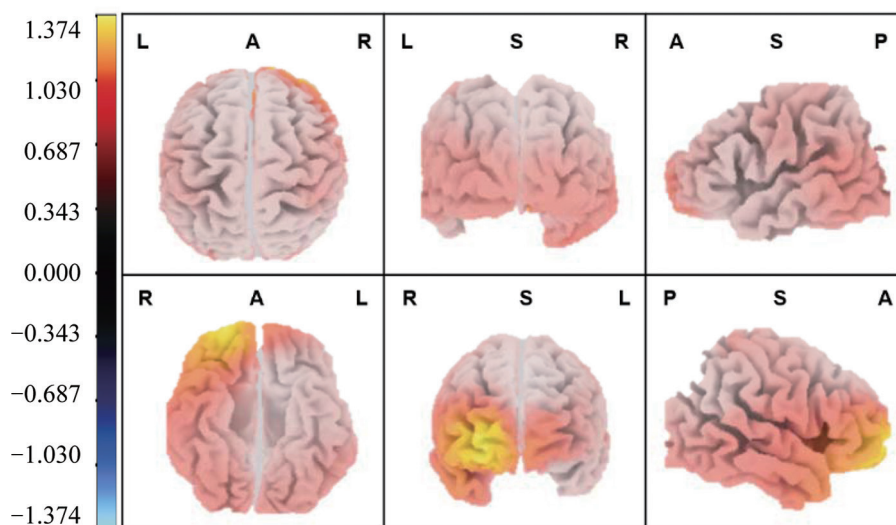
航天员在航天器外表面探测器上完成各种操作活动对感觉、运动和认知能力要求较高^[34],其感觉、运动和认知能力改变对航天员完成这些操作任务具有较大影响^[7]。因此,掌握航天飞行对脑功能的影响,减轻并预防航天飞行危险因素对脑的损伤,制定全方位的监测与应对策略,对保持机组人员执行任务期间的机体健康及任务的顺利完成尤为必要。

3.1 运动平衡与前庭

微重力可引起航天员空间定向及平衡能力发生改变。前庭作为运动状态和空间位置感受器,整合来自中枢和外周的信息传入,介导空间定向及平衡能力的维持^[35]。在微重力环境下,前庭输入的改变会引起运动和感觉系统的适应性结构和功能发生长期变化,甚至在返回地球多年后也未发现有明显改善^[36]。航天员在太空环境中下肢使用显著减少。研究发现,随着下肢运动量减少,运动皮层的兴奋性反而增加^[37-38]。此外,太空辐射暴露引起的神经元损失还可引起感觉运动脑区活性发生变化^[3, 39]。头低位卧床模拟失重 70 d 后内侧初级感觉运动皮层内灰质体积有增加现象,且这种增加与站立平衡性减少相关^[40]。

3.2 神经眼综合征

长期暴露于微重力可引起航天员体液头向分布引起颅内压升高,继而导致神经眼综合征的发生,眼部结构和视力也会发生相应改变^[41-43]。1/3 的航天员航天飞行后会发生眼球后部扁平化、视盘水肿、视神经扭曲及脉络膜折叠等神经眼综合征的眼部结构变化^[44-46],这些形态变化也与脑室 CSF 量增加相关。航天飞行引起大脑和眼睛之间的压差发生改变,从而导致向前推动眼后部,进而引起视神经长度发生改变^[47]。在 fMRI 检查回顾性案例分析中发现,航天飞行可引起脑脊液流入视神经周间隙内,脑脊液流动可导致航天员颅内压升高、视乳头水肿和视力下降的发生^[48]。Cebolla 等^[49]研究发现,微重力



红色代表大脑皮层右侧额上回在 1 G 飞行条件下活性增加(L: 左; R: 右; A: 前; P: 后; S: 上)。

图4 航天飞行引起脑皮层活动性的变化^[32]

下视觉输入增加, 而感觉信号活动减少。Cheron 等^[50]发现太空飞行会通过多感觉整合脑区相互作用调节早期视觉改变。

3.3 认知

在长期航天飞行中, 航天员完成航天飞行任务的能力与认知功能状态密切相关。长期航天飞行可引起航天员感觉、知觉、学习、记忆、情绪、注意力与决策等多种认知相关行为发生改变, 继而影响航天任务的完成^[51-52]。美国国家航空航天局发表的关于双胞胎的研究表明, 与地面生活的双胞胎之一相比, 经 340 d 太空飞行后的双胞胎之一其认知能力显著下降^[53]。长时间的 -6° 头低位卧床 (head down-tilt bed rest, HDBR) 为模拟航天失重环境对人体影响的常用模型, 研究发现, HDBR 可影响多种认知能力, 例如选择性注意、情绪处理和情景记忆等^[54]。另外, 航天员认知能力的改变与运动皮层和小脑之间的连通性降低相关^[3, 17, 55]。目前有关微重力对啮齿类动物认知功能的影响及其机制的研究发现, 微重力不仅可引起认知相关脑区结构发生改变, 也可引起脑区内多种信号分子水平的改变 (表 2)^[2, 26, 29, 56-60]。

因此, 航天飞行可引起中枢神经系统多部位发生不同程度的改变, 主要包括这些部位结构和功能的变化, 来自多个部位的信息在神经系统高位中枢经过处理和整合后, 输出信息到身体各个部位的器官, 以调节航天飞行中各种应激诱导的机体生理功能变化。

4 航天飞行条件下多系统间调控及机制

中枢神经系统作为机体生理功能的调节枢纽,

在机体多器官相互调控中发挥重要调节作用。而在航天飞行环境中, 中枢神经系统的适应性变化同样在机体响应多种环境因素变化引起的多器官多系统功能调节中发挥着重要的调控作用。

4.1 脑-心轴

航天飞行可对心血管系统产生严重影响。其中失重是影响航天员心血管功能和健康的最重要因素, 主要与立位耐力不良、运动能力降低、心脏和血管结构及功能重塑相关^[61]。中枢神经系统能够通过“脑-心轴”对外周心血管功能发挥重要的调控作用。“脑-心轴”是指下丘脑室旁核 (paraventricular nucleus, PVN)、视上核 (supraoptic nucleus, SON) 和孤束核 (nucleus of solitary tract, NTS) 等控制交感神经传出和内环境稳态的重要脑区参与心血管功能调节的过程^[62]。研究表明, 尾吊大鼠下丘脑室旁核中神经元型一氧化氮合酶 (neuronal nitric oxide synthase, nNOS) 增加可导致心血管功能失调, 视上核中 nNOS 和内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的增加与大鼠加压素 (vasopressin, AVP) 释放相关^[63]。下丘脑室旁核中 NO 重力改变还可引起下丘脑 PVN 中氧化应激反应发生, 释放入血浆中的 AVP 增加^[62]。此外, 长期航天飞行还可引起蓝斑核 (locus coeruleus, LC) 和 NTS 内 Fos 和 Fos 相关抗原激活, 这些核团在心血管功能失调及呼吸调节方面发挥重要作用^[64-65]。

除了下丘脑 PVN 外, 延髓头端腹外侧区 (rostral ventrolateral medulla, RVLM) 和脊髓中间外侧柱 (intermediolateral column, IML) 等中枢核团在交感神经活动及心血管功能调控等方面也具有关键作用, 但是在航天飞行过程中这些中枢核团内哪些信

表2 小鼠尾吊模拟失重效应引起海马功能变化的分子基础

尾吊时间	主要结果
14 d	Glu和NR2B表达降低, GABA和GAD67表达升高 ^[2]
3 d	抑制cRaf/ERK1/2通路的活性, 影响海马神经再生 ^[56]
14 d	ChAT和SOD活性降低, AChE活性增加 ^[57]
14~35 d	miR-383-5p显著增加, AQP4降低 ^[58]
14~28 d	LTP下降, 突触可塑性损伤 ^[26, 29]
28 d	GluR1和GluR4表达增加; Glu浓度增加; 5-HT、DA、GABA和NE浓度降低 ^[59]
14 d	血清中ROS、8-OHdG和3-NT升高, AChE、ChAT活性无显著改变 ^[60]
14 d	CREB/BDNF信号通路下调 ^[29]

NR2B: N-甲基-D-天冬氨酸受体2B亚基; GAD67: 谷氨酸脱羧酶67; cRaf: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶c; ChAT: 胆碱乙酰转移酶; SOD: 超氧化物歧化酶; AChE: 乙酰胆碱酯酶; AQP4: 水通道蛋白4; LTP: 长时程增强; GluR1: 谷氨酸受体1; GluR4: 谷氨酸受体4; 5-HT: 5-羟色胺; DA: 多巴胺; NE: 去甲肾上腺素; ROS: 活性氧; 8-OHdG: 8羟基脱氧鸟苷; 3-NT: 3硝基氨基酸; CREB: cAMP反应元件结合蛋白; BDNF: 脑源性神经营养因子。

号分子参与心血管功能改变尚未完全阐明。

4.2 脑-骨轴

骨丢失是航天飞行研究所要面对的重要医学难题之一。航天飞行带来的微重力环境会引起机体出现持续性的骨量丢失,这种骨丢失是通过抑制成骨细胞功能,促进破骨细胞激活,从而导致骨代谢功能改变引起的。这种飞行导致的骨丢失会增加航天员返回地面时的骨折风险,而且这种骨丢失在返回地面后依然会长期存在,并较难恢复。人体内中枢神经系统在骨代谢的调节过程中发挥非常重要的作用。研究表明,中枢神经系统中交感神经活动增加可抑制成骨细胞和骨形成,增强破骨细胞活性和骨吸收,而副交感神经活性增强具有相反的效应^[66]。此外,中枢调控的躯体感觉、疼痛、压力和情绪反应都会对骨代谢产生影响。血清瘦素作为一种重要的内分泌调节剂,可将能量代谢和骨代谢联系起来。在微重力环境下,瘦素可抑制骨骼肌肉中的分解代谢因子泛素连接酶和肌生长抑制素,抑制破骨细胞生成并有助于维持骨骼的完整性^[67-68]。

4.3 脑-肠轴

研究发现肠道菌群在生理功能的调控中发挥着重要作用,且肠道内菌群结构在航天飞行中也会发生改变,且肠道微生物群与脑功能密切相关^[69],是“脑-肠轴”作用中的重要因素。航天环境对人体肠道微生物组学影响的研究可追溯到20世纪70年代,迄今已有50余年的发展历程^[70]。研究表明,航天飞行可引起肠道菌群结构和功能发生明显改变^[71]。“脑-肠轴”双向通讯在调节免疫、代谢和神经系统发育及功能中发挥重要作用^[72]。在2020年7月13日举行的首届“火星微生物组”研讨会上,多位航天医学微生物组学学术带头人对航天飞行与微生物的研究进展及未来展望进行交流研讨^[73]。针对空间辐射对肠道菌群的影响、脑-肠轴在人和小鼠生理功能及行为中的作用、微生物在癌症及COVID-19中发挥的功能,以及基于微生物组的治疗方法等方面开展论述。然而在航天环境下,脑肠之间相互调控作用及其发生作用的信号分子依然不清楚,可作为未来航天脑科学研究方向之一。

近年来,研究人员运用基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学和表观遗传学等组学方法在航天脑科学方面开展了相关的机制研究,发现无论是航天飞行还是地面模拟实验,会引起脑内不同核团中多种信号分子的变化^[57-60, 62, 64-68, 74-75],并影响脑对机体生理功能的调控。

5 航天飞行影响脑功能的分子机制

5.1 氧化应激

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是氧代谢的天然副产物,ROS水平急剧增加可引起机体发生氧化应激反应,航天飞行可引起氧化还原失衡进而导致神经代谢紊乱^[76]。对国际空间站的13名航天员长期飞行(>4个月)的研究表明,暴露在空间辐射、低氧和微重力的环境下,可增加机体基础代谢率,并增加ROS的产生^[77]。脑内氧化应激可引起神经退行性疾病的发生^[78]。10周龄雄性C57BL/6小鼠在国际空间站生活35d后,脑内海马发生氧化损伤反应^[79]。模拟微重力和宇宙射线均可引起动物中枢神经系统发生氧化应激反应,同时伴有机体行为的异常^[80-82]。Wise等^[83]将小鼠暴露于模拟微重力环境7d,小鼠脑干和额叶皮层内ROS水平升高。Mao等^[84]也发现微重力和辐射可引起小鼠大脑皮层和海马神经细胞氧化损伤发生,这种损伤机制与氧化应激通路激活、抗氧化防御系统降低有关。模拟微重力还可引起1d新生SD大鼠脑内海马区神经元氧化应激反应增加^[85]。人神经母细胞瘤细胞系细胞处于微重力环境也会发生氧化应激损伤^[86]。

5.2 炎症反应

航天飞行可引起神经炎症的发生,神经炎症可增加罹患神经退行性疾病的风险^[33]。与野生型小鼠相比较,空间辐射可引起小鼠海马内CXCL10和CCL2的表达升高,导致海马神经元炎症反应的发生^[87]。研究表明,模拟微重力可引起小鼠脑内多个区域发生炎症反应,通过激活脑内的NF- κ B信号通路参与炎症反应的发生^[83]。

5.3 Ca^{2+} 信号

Ca^{2+} 在机体新陈代谢、心脑血管功能和神经递质分泌等方面发挥重要作用^[88]。研究表明,刺激HU大鼠孤束核传入神经纤维,神经元突触后电流的放电幅度和突触前 Ca^{2+} 的内流均增加^[28]。模拟微重力可显著降低人胶质母细胞瘤U87细胞的侵袭和迁移能力,降低毒胡萝卜素诱导的 Ca^{2+} 内流并下调胞内Orai1的表达^[89]。Iqbal等^[90]研究发现,模拟微重力可引起下丘脑内 Ca^{2+} /CaMKII β 信号通路激活,然而 Ca^{2+} 信号改变的意义尚不明确。

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)去分化是微重力引起脑血管适应不良所致直立不耐受的关键诱因。 Ca^{2+} 也是参与脑内VSMC去分化的重要第二信使^[91]。VSMC中胞外 Ca^{2+} 可

通过电压依赖性 Ca^{2+} 通道 (voltage-dependent Ca^{2+} channels, VDCCs) 流入细胞内。Zhang 等^[91] 研究表明, 模拟微重力可靶向 T 型 $\text{Ca}_v3.1$ 通道引起脑血管平滑肌去分化, 主要通过调节激活 Calcineurin/NFATc3 信号通路参与脑 VSMC 去分化和增殖过程。

5.4 线粒体损伤

脑是机体主要的耗能器官, 所需能量为其他组织的 10 倍以上。线粒体作为负责产能的关键细胞器, 其功能改变可影响脑功能甚至导致其他神经系统疾病的发生。多组学分析结果表明, 航天飞行所导致的机体线粒体功能失调是最重要的病理改变之一^[92]。微重力还可导致小鼠运动神经元胞体内线粒体的数量和体积发生改变^[93]。线粒体还可通过线粒体电子传递链 (electron transport chain, ETC)、三羧酸循环酶和单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 通路产生 ROS。总之, 航天飞行可引起线粒体功能异常, 如果进行长期探索火星的太空旅行, 这种影响将更加显著。

5.5 DNA 损伤修复

空间辐射可引起细胞 DNA 损伤或断裂, 严重时可导致细胞癌变的发生。DNA 断裂方式包括单链断裂和双链断裂, 其中单链断裂易通过 DNA 切除修复机制而修复, 双链断裂涉及更复杂的修复过程。修复错误可启动细胞周期停滞、细胞死亡、基因突变和染色体重排等^[94-95]。然而, 小鼠腹腔注射 α -硫辛酸对辐射诱导的 DNA 损伤发挥较好的保护作用, 是一种有效的神经保护氧化剂, 可改善小鼠认知记忆功能障碍^[96]。经历 16.5 d 的神舟八号航天飞行任务的幼线虫中, 体内与 DNA 损伤修复相关的 38 个基因差异性表达, 暴露于空间辐射的幼线虫体内 DNA 损伤增加^[97]。水熊虫极耐辐射, 是研究空间辐射的常用动物模型。研究表明, 水熊虫体内拥有独特的损伤抑制蛋白, 可防止长期太空辐射造成的 DNA 损伤^[98-99]。研究表明, 红外可修复微重力引起的 DNA 损伤, 经红外处理其抗氧化能力和 DNA 修复能力均有所上升^[100]。

5.6 表观遗传调节

小鼠从模拟失重到恢复正常重力场, 中枢神经系统可发生再适应变化, 这种变化涉及基因表达和表观遗传修饰, 也是神经元结构和功能调节的动态变化过程^[101]。美国宇航局在对双胞胎航天飞行研究和 Mars-500 任务模拟长期隔离的研究中均报道了 DNA 甲基化的全基因组表达变化^[53, 102]。美国航天员 Scott Kelly 在长达一年的飞行任务中, 其机体

内基因发生多种不同程度的表观遗传改变, 而在返回地球后大部分基因表达变化可恢复至正常水平^[53]。此外, 细胞双链 DNA 断裂可引起染色质解凝, 染色质解凝是辐射促进基因转录诱导表观遗传学改变的重要机制^[103]。除了双链断裂, ROS 也可直接调节染色质凝集^[104], 表明辐射和微重力诱导的氧化应激均可以通过染色质松弛诱导表观遗传的变化。

因此, 航天飞行可引起神经细胞内多种分子事件的发生, 比如炎症反应、线粒体功能紊乱、细胞凋亡、DNA 损伤、细胞器运输和代谢相关蛋白质改变等 (图 5)。然而, 随着长期载人航天探索任务逐渐开展, 了解脑功能以及其涉及的脑内细胞分子事件的变化仍需继续深入探索。

6 长期航天飞行期间脑功能防护

随着人类探索太空的进程, 必然会面对长期航天飞行给机体带来的多种不良生理影响。脑作为调节机体生理功能的重要枢纽, 在外周各器官的功能调节中具有关键作用。因此, 必须要研究发展相关的对抗防护措施以保护人体身体健康和航天飞行任务的顺利执行。

6.1 运动锻炼

在航天飞行过程中, 随着微重力的改变, 航天员的运动能力也会有所下降^[105]。大脑感觉运动皮层功能异常、神经肌肉接头缺失、肌肉质量和力量的降低均会影响航天员的运动能力^[106]。研究表明, 肌纤维在飞行 4 d 后可发生明显的萎缩, 而大约在飞行 14 d 后肌纤维的萎缩数量达到稳定水平^[107-108]。因此, 采取合适有效的运动锻炼方法对抗神经肌肉功能退化显得尤为重要。当前太空自行车、隔振跑台、拉力器、企鹅服和下体负压筒等已应用于航天环境, 帮助航天员增加血液循环速度、提高血氧饱和度、保持脑氧供应充足, 及时将劳动和用脑时产生的乳酸和 CO_2 排出体外, 可降低疲劳感。空间站天和核心舱内配备的太空跑台和自行车等已用于航天员日常锻炼, 将对维护航天员脑功能健康提供帮助。

6.2 营养均衡

保证航天员航天飞行过程中的饮食, 供给航天员口感良好、营养均衡、长保质期的航天食品是维持航天员脑功能正常的重要因素。显著的营养不足引起相应分子机制的多种改变可诱发生理及认知能力下降, 应采取有效营养策略最大限度地防止太空飞行引起脑疾病及其他疾病的发生^[109]。研究表明,

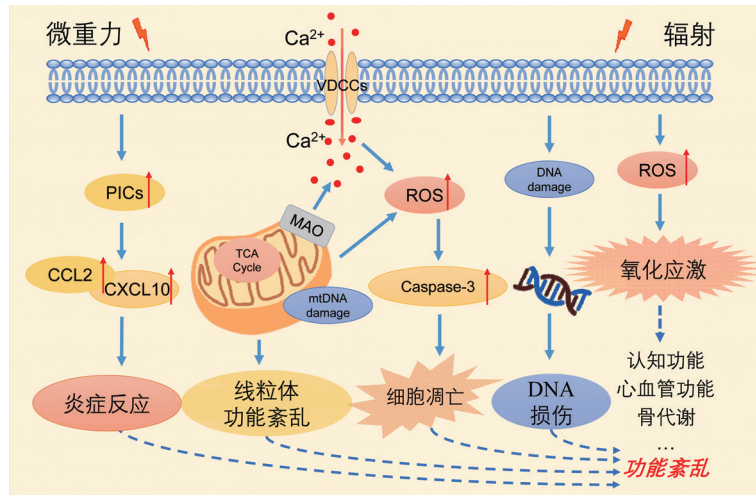


图5 航天飞行所致脑功能紊乱涉及的细胞内分子事件

饮用富氢盐水具有一定的神经保护作用, 可通过抗氧化、抗炎症、抗凋亡、调节自噬、改善线粒体功能和血脑屏障等方面保护中枢神经系统^[110-111]。研究报告, 热量限制和间歇性禁食虽会引起各种短期或长期的生理影响, 但暴露前禁食可增强因电离辐射带来损伤的恢复力^[112]。当前提高太空食品质量和营养价值受到众多领域营养学家广泛关注, 目前太空食品的质量、存储、制备及感官特性已达到较高标准。

6.3 药物

在航天员中枢神经系统的中药防护研究中发现, 人参皂甙的碱性水解产物达马烷皂甙可通过调节脑神经递质水平, 抑制模拟长时间太空飞行微重力、隔离禁闭诱导的神经元损伤, 并增强动物的认知功能^[113]。本团队前期研究表明, 西洋参茎叶总皂苷可缓解模拟失重大鼠心肌萎缩、改善射血分数、防止失重性骨丢失^[114-115]。

6.4 防辐射措施

太空辐射暴露若不防护可增加机体发生皮肤损伤、烧伤、白内障、脱发、先天缺陷和癌症的风险^[116]。研究报告, 对来自地球俘获带的空间辐射可进行物理防护, 而对来自突发大剂量的太阳粒子事件以及银河宇宙内的高能质子和重离子则用物理措施无法有效屏蔽^[110]。因此, 制定相关预警系统, 采取抗辐射屏蔽措施十分重要。随着生物材料的进步, 当前辐射防护研究取得了较大的进步, 生物材料研发可促进人类太空探索的步伐, 空间站研究可进一步推动生物材料技术的发展^[117]。在空间站活动, 佩戴相应的辐射防护头盔可减少空间辐射对中枢神经系

统的损害。此外, 定制航天员健康风险评估方法, 选择合适年龄及性别的航天员进行深空探索, 可降低因空间辐射诱发致命疾病的发生率^[118]。

6.5 辅助设备

开发先进的技术方法, 对航天员头部进行防护是当前和今后航天飞行研究领域的重要内容。研究表明, 重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 作为一种新型的非侵入性技术, 可以缓解认知能力下降和促进突触可塑性。rTMS预处理在由微重力刺激引起的认知能力下降和突触可塑性降低中可起到预防作用^[29]。rTMS可作为临床和康复治疗的潜在有效工具, 减少由空间环境引起的步态障碍^[119]。

辐射、隔离及微重力给航天员心理及生理健康带来极大挑战, 需采取多种对策开展防护工作。当前防护工作以综合调理、药物防护及靶向对抗为原则, 从调节生物节律、改变肠道微生物、降低辐射、提高营养、飞行前适应性训练、增加心理支持及风险评估等多方面开展全方位防护工作。航天员长期航天飞行其认知、生理状态、睡眠、感觉和行为等均会受到严重影响, 因此采取全方位防护措施、应对策略及社会和心理支持系统就显得尤为重要。

7 小结与展望

随着载人航天的飞速发展, 航天脑科学研究逐渐兴起并取得了卓有成效的成果, 但依然存在诸多问题有待解决。中枢神经系统在机体器官功能的调节中发挥着重要作用。“脑-骨轴”、“脑-肌轴”、“脑-心轴”、“脑-肠轴”和“脑-肾轴”在中枢与外周

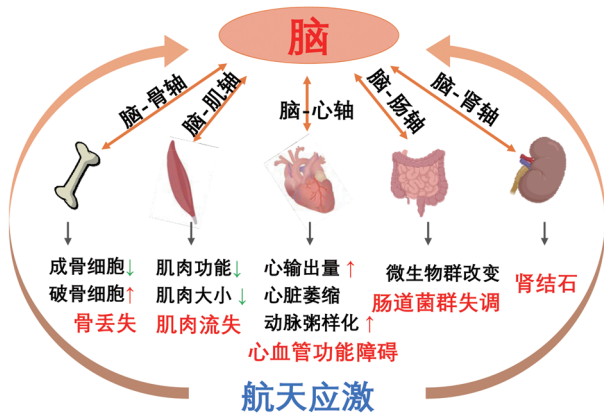


图6 长期航天飞行中枢与外周的相互调控范式

交互调控中发挥着关键作用 (图6), 但在航天飞行条件下, 中枢神经系统内以及中枢与外周器官间的相互调控作用及具体机制依然不清。在航天飞行过程中, 脑内调节运动、心血管、呼吸、代谢、内分泌、消化及泌尿活动的中枢核团之间如何通讯, 中枢神经细胞内信号分子会发生哪些特异性改变, 以及脑内神经元与胶质细胞之间的相互作用关系是什么, 这些都是航天脑科学值得探索的未知问题。另外, 新型微型化双光子成像系统为实现脑核团内神经细胞活性和结构的实时动态监测提供了重要技术支持, 在未来的航天脑科学探索的道路上, 将其与创新行为任务相结合, 可观察航天飞行对认知、心血管、运动、睡眠和摄食相关脑功能的影响, 这些新技术新方法的出现与运用将推动我国开展航天脑科学的研究工作^[54, 120]。

我国“天问一号火星探测器”于2021年5月15日在火星表面成功着陆,“神舟十三号载人飞船”也已顺利执行完成长达6个月的航天任务, 深入剖析中枢神经系统如何适应航天环境改变, 探索长期飞行中环境因素变化危害航天员脑健康的作用机制, 采取有效防护措施减少和避免航天飞行对机体造成的损伤, 对未来载人长期航天飞行顺利进行尤为重要。进一步研究航天飞行引起中枢神经系统改变及其外周系统的影响, 解析航天飞行条件下中枢神经系统内细胞分子间的相互作用, 保障航天员认知维持在健康状态, 对完成太空探索任务至关重要。为了阐明航天飞行对神经系统的影响及其作用机制, 需要研发适合随太空飞行的新设备, 全面系统开展航天飞行对中枢神经系统的影响的观察与研究, 开发辅助防护设备, 减少或避免未来长期航天飞行对中枢神经系统所造成的影响, 是未来航天脑

科学研究的重要内容。

[参 考 文 献]

- [1] Vernice NA, Meydan C, Afshinnekoo E, et al. Long-term spaceflight and the cardiovascular system. *Precis Clin Med*, 2020, 3: 284-91
- [2] Xu X, Xiang S, Zhang Q, et al. Rtms alleviates cognitive and neural oscillatory deficits induced by hindlimb unloading in mice via maintaining balance between glutamatergic and gabaergic systems. *Brain Res Bull*, 2021, 172: 98-107
- [3] Newberg AB. Changes in the central nervous system and their clinical correlates during long-term spaceflight. *Aviat Space Environ Med*, 1994, 65: 562-72
- [4] Hassan SF, Wearne TA, Cornish JL, et al. Effects of acute and chronic systemic methamphetamine on respiratory, cardiovascular and metabolic function, and cardiorespiratory reflexes. *J Physiol*, 2016, 594: 763-80
- [5] Mhatre SD, Iyer J, Puukila S, et al. Neuro-consequences of the spaceflight environment. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 132: 908-35
- [6] 高峰, 俞梦孙. 稳态与适稳态. *生理学报*, 2020, 72: 677-81
- [7] Roy-O'Reilly M, Mulavara A, Williams T. A review of alterations to the brain during spaceflight and the potential relevance to crew in long-duration space exploration. *NPJ Microgravity*, 2021, 7: 5
- [8] Van Ombergen A, Demertzi A, Tomilovskaya E, et al. The effect of spaceflight and microgravity on the human brain. *J Neurol*, 2017, 264: 18-22
- [9] Willey JS, Britten RA, Blaber E, et al. The individual and combined effects of spaceflight radiation and microgravity on biologic systems and functional outcomes. *J Environ Sci Health C Toxicol Carcinog*, 2021, 39: 129-79
- [10] Chancellor JC, Scott GB, Sutton JP. Space radiation: the number one risk to astronaut health beyond low earth orbit. *Life (Basel)*, 2014, 4: 491-510
- [11] Parihar VK, Maroso M, Syage A, et al. Persistent nature of alterations in cognition and neuronal circuit excitability after exposure to simulated cosmic radiation in mice. *Exp Neurol*, 2018, 305: 44-55
- [12] Krukowski K, Feng X, Paladini MS, et al. Temporary microglia-depletion after cosmic radiation modifies phagocytic activity and prevents cognitive deficits. *Sci Rep*, 2018, 8: 7857
- [13] Pagel JI, Chouker A. Effects of isolation and confinement on humans-implications for manned space explorations. *J Appl Physiol (1985)*, 2016, 120: 1449-57
- [14] Schmitt DA, Schaffar L. Isolation and confinement as a model for spaceflight immune changes. *J Leukoc Biol*, 1993, 54: 209-13
- [15] McGuire SA, Sherman PM, Wijtenburg SA, et al. White matter hyperintensities and hypobaric exposure. *Ann Neurol*, 2014, 76: 719-26
- [16] 孟彩丽, 刘红巾, 陈晓萍. 飞行员与普通人群脑白质高信号患病率和分布的比较研究. *航天医学与医学工程*,

- 2016, 29: 213-6
- [17] Demertzi A, Van Ombergen A, Tomilovskaya E, et al. Cortical reorganization in an astronaut's brain after long-duration spaceflight. *Brain Struct Funct*, 2016, 221: 2873-6
- [18] Jillings S, Van Ombergen A, Tomilovskaya E, et al. Macro- and microstructural changes in cosmonauts' brains after long-duration spaceflight. *Sci Adv*, 2020, 6: eaaz9488
- [19] Koppelmans V, Bloomberg JJ, Mulavara AP, et al. Brain structural plasticity with spaceflight. *NPJ Microgravity*, 2016, 2: 2
- [20] Roberts DR, Antonucci MU. Effects of spaceflight on astronaut brain structure. *N Engl J Med*, 2018, 378: 582-3
- [21] Alperin N, Bagci AM, Lee SH. Spaceflight-induced changes in white matter hyperintensity burden in astronauts. *Neurology*, 2017, 89: 2187-91
- [22] Van Ombergen A, Jillings S, Jeurissen B, et al. Brain tissue-volume changes in cosmonauts. *N Engl J Med*, 2018, 379: 1678-80
- [23] Lee JK, Koppelmans V, Riascos RF, et al. Spaceflight-associated brain white matter microstructural changes and intracranial fluid redistribution. *JAMA Neurol*, 2019, 76: 412-9
- [24] Hinkelbein J, Komorowski M, Grau S. Effects of spaceflight on astronaut brain structure. *N Engl J Med*, 2018, 378: 582
- [25] Roberts DR, Albrecht MH, Collins HR, et al. Effects of spaceflight on astronaut brain structure as indicated on MRI. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1746-53
- [26] Zhai B, Shang X, Fu J, et al. Rapamycin relieves anxious emotion and synaptic plasticity deficits induced by hindlimb unloading in mice. *Neurosci Lett*, 2018, 677: 44-8
- [27] Popova NK, Kulikov AV, Naumenko VS. Spaceflight and brain plasticity: spaceflight effects on regional expression of neurotransmitter systems and neurotrophic factors encoding genes. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 119: 396-405
- [28] Lima-Silveira L, Martinez D, Hasser EM, et al. Mechanisms underlying neuroplasticity in the nucleus tractus solitarius following hindlimb unloading in rats. *Neuroscience*, 2020, 449: 214-27
- [29] Xiang S, Zhou Y, Fu J, et al. Rtms pre-treatment effectively protects against cognitive and synaptic plasticity impairments induced by simulated microgravity in mice. *Behav Brain Res*, 2019, 359: 639-47
- [30] D'Amelio F, Fox RA, Wu LC, et al. Effects of microgravity on muscle and cerebral cortex: a suggested interaction. *Adv Space Res*, 1998, 22: 235-44
- [31] Dupont E, Stevens L, Cochon L, et al. ERK is involved in the reorganization of somatosensory cortical maps in adult rats submitted to hindlimb unloading. *PLoS One*, 2011, 6: e17564
- [32] Schneider S, Brummer V, Carnahan H, et al. What happens to the brain in weightlessness? a first approach by eeg tomography. *Neuroimage*, 2008, 42: 1316-23
- [33] Zwart SR, Mulavara AP, Williams TJ, et al. The role of nutrition in space exploration: implications for sensorimotor, cognition, behavior and the cerebral changes due to the exposure to radiation, altered gravity, and isolation/confinement hazards of spaceflight. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 127: 307-31
- [34] Tracey MR, Lathan CE. The interaction of spatial ability and motor learning in the transfer of training from a simulator to a real task. *Stud Health Technol Inform*, 2001, 81: 521-7
- [35] Clement G, Reschke M, Wood S. Neurovestibular and sensorimotor studies in space and earth benefits. *Curr Pharm Biotechnol*, 2005, 6: 267-83
- [36] Butz M, Worgotter F, van Ooyen A. Activity-dependent structural plasticity. *Brain Res Rev*, 2009, 60: 287-305
- [37] Roberts DR, Ricci R, Funke FW, et al. Lower limb immobilization is associated with increased corticospinal excitability. *Exp Brain Res*, 2007, 181: 213-20
- [38] Hupfeld KE, McGregor HR, Reuter-Lorenz PA, et al. Microgravity effects on the human brain and behavior: dysfunction and adaptive plasticity. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 122: 176-89
- [39] Holstein GR, Kukielka E, Martinelli GP. Anatomical observations of the rat cerebellar nodulus after 24 hr of spaceflight. *J Gravit Physiol*, 1999, 6: 47-50
- [40] Koppelmans V, Bloomberg JJ, De Dios YE, et al. Brain plasticity and sensorimotor deterioration as a function of 70 days head down tilt bed rest. *PLoS One*, 2017, 12: e0182236
- [41] Alperin N, Bagci AM. Spaceflight-induced visual impairment and globe deformations in astronauts are linked to orbital cerebrospinal fluid volume increase. *Acta Neurochir Suppl*, 2018, 126: 215-9
- [42] Mader TH, Gibson CR, Pass AF, et al. Optic disc edema, globe flattening, choroidal folds, and hyperopic shifts observed in astronauts after long-duration space flight. *Ophthalmology*, 2011, 118: 2058-69
- [43] Roberts DR, Stahn AC, Seidler RD, et al. Towards understanding the effects of spaceflight on the brain. *Lancet Neurol*, 2020, 19: 808
- [44] Mader TH, Gibson CR, Pass AF, et al. Optic disc edema in an astronaut after repeat long-duration space flight. *J Neuroophthalmol*, 2013, 33: 249-55
- [45] Taibbi G, Cromwell RL, Kapoor KG, et al. The effect of microgravity on ocular structures and visual function: a review. *Surv Ophthalmol*, 2013, 58: 155-63
- [46] Lee AG, Tarver WJ, Mader TH, et al. Neuro-ophthalmology of space flight. *J Neuroophthalmol*, 2016, 36: 85-91
- [47] Wahlin A, Holmlund P, Fellows AM, et al. Optic nerve length before and after spaceflight. *Ophthalmology*, 2021, 128: 309-16
- [48] Van Ombergen A, Jillings S, Jeurissen B, et al. Brain ventricular volume changes induced by long-duration spaceflight. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 10531-6
- [49] Cebolla AM, Petieau M, Dan B, et al. Cerebellar contribution to visuo-attentional α rhythm: insights from weightlessness. *Sci Rep*, 2016, 6: 37824
- [50] Cheron G, Leroy A, Palmero-Soler E, et al. Gravity influences top-down signals in visual processing. *PLoS*

- One, 2014, 9: e82371
- [51] Takacs E, Barkaszi I, Czigler I, et al. Persistent deterioration of visuospatial performance in spaceflight. *Sci Rep*, 2021, 11: 9590
- [52] Stahn AC, Kuhn S. Brains in space: the importance of understanding the impact of long-duration spaceflight on spatial cognition and its neural circuitry. *Cogn Process*, 2021, 22(Suppl 1): 105-14
- [53] Garrett-Bakelman FE, Darshi M, Green SJ, et al. The NASA twins study: a multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science*, 2019, 364: eaau8650
- [54] Stahn AC, Kühn S. Extreme environments for understanding brain and cognition. *Trends Cogn Sci*, 2022, 26: 1-3
- [55] Messerotti Benvenuti S, Bianchin M, Angrilli A. Effects of simulated microgravity on brain plasticity: a startle reflex habituation study. *Physiol Behav*, 2011, 104: 503-6
- [56] Berezovskaya AS, Tyganov SA, Nikolaeva SD, et al. Plantar stimulations during 3-day hindlimb unloading prevent loss of neural progenitors and maintain ERK1/2 activity in the rat hippocampus. *Life (Basel)*, 2021, 11: 449
- [57] Wang Q, Dong L, Wang M, et al. Dammarane sapogenins improving simulated weightlessness-induced depressive-like behaviors and cognitive dysfunction in rats. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 638328
- [58] Zhang H, Chen J, Wang H, et al. Serum metabolomics associating with circulating microRNA profiles reveal the role of miR-383-5p in rat hippocampus under simulated microgravity. *Front Physiol*, 2020, 11: 939
- [59] Wang T, Chen H, Lv K, et al. Itraq-based proteomics analysis of hippocampus in spatial memory deficiency rats induced by simulated microgravity. *J Proteomics*, 2017, 160: 64-73
- [60] Wang Q, Zhang YL, Li YH, et al. The memory enhancement effect of Kai Xin San on cognitive deficit induced by simulated weightlessness in rats. *J Ethnopharmacol*, 2016, 187: 9-16
- [61] Xing W, Xing C, Ling S, et al. Cardiovascular protection in long-term spaceflight: current understanding and challenges. *SCI SIN Vitae*, 2021:190-203
- [62] Mueller PJ, Cunningham JT, Patel KP, et al. Proposed role of the paraventricular nucleus in cardiovascular deconditioning. *Acta Physiol Scand*, 2003, 177: 27-35
- [63] Mueller PJ, Foley CM, Heesch CM, et al. Increased nitric oxide synthase activity and expression in the hypothalamus of hindlimb unloaded rats. *Brain Res*, 2006, 1115: 65-74
- [64] d'Ascanio P, Centini C, Pompeiano M, et al. Fos and FRA protein expression in rat nucleus paragigantocellularis lateralis during different space flight conditions. *Brain Res Bull*, 2002, 59: 65-74
- [65] Pompeiano O, d'Ascanio P, Centini C, et al. Immediate early gene expression in the vestibular nuclei and related vegetative areas in rats during space flight. *Acta Otolaryngol Suppl*, 2001, 545: 120-6
- [66] Naveau A, Shinmyouzu K, Moore C, et al. Etiology and measurement of peri-implant crestal bone loss (CBL). *J Clin Med*, 2019, 8: 166
- [67] Baek K, Barlow AA, Allen MR, et al. Food restriction and simulated microgravity: effects on bone and serum leptin. *J Appl Physiol (1985)*, 2008, 104: 1086-93
- [68] Dai S, Kong F, Liu C, et al. Effect of simulated microgravity conditions of hindlimb unloading on mice hematopoietic and mesenchymal stromal cells. *Cell Biol Int*, 2020, 44: 2243-52
- [69] Siddiqui R, Akbar N, Khan NA. Gut microbiome and human health under the space environment. *J Appl Microbiol*, 2021, 130: 14-24
- [70] Decelle JG, Taylor GR. Autoflora in the upper respiratory tract of apollo astronauts. *Appl Environ Microbiol*, 1976, 32: 659-65
- [71] Liu Z, Luo G, Du R, et al. Effects of spaceflight on the composition and function of the human gut microbiota. *Gut Microbes*, 2020, 11: 807-19
- [72] Morais LH, Schreiber HLt, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19: 241-55
- [73] LaPelusa M, Donoviel D, Branzini SE, et al. Microbiome for mars: surveying microbiome connections to healthcare with implications for long-duration human spaceflight, virtual workshop, July 13, 2020. *Microbiome*, 2021, 9: 2
- [74] Raber J, Allen AR, Sharma S, et al. Effects of proton and combined proton and ⁵⁶Fe radiation on the hippocampus. *Radiat Res*, 2016, 185: 20-30
- [75] Sawchenko PE, Arias C, Krasnov I, et al. Effects of spaceflight on hypothalamic peptide systems controlling pituitary growth hormone dynamics. *J Appl Physiol (1985)*, 1992, 73: 158S-65S
- [76] Afshinnekoo E, Scott RT, MacKay MJ, et al. Fundamental biological features of spaceflight: advancing the field to enable deep-space exploration. *Cell*, 2020, 183: 1162-84
- [77] Goodwin TJ, Christofidou-Solomidou M. Oxidative stress and space biology: an organ-based approach. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 959
- [78] Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res*, 2017, 39: 73-82
- [79] Mao XW, Nishiyama NC, Byrum SD, et al. Spaceflight induces oxidative damage to blood-brain barrier integrity in a mouse model. *FASEB J*, 2020, 34: 15516-30
- [80] Santucci D, Kawano F, Ohira T, et al. Evaluation of gene, protein and neurotrophin expression in the brain of mice exposed to space environment for 91 days. *PLoS One*, 2012, 7: e40112
- [81] Acharya MM, Baulch JE, Klein PM, et al. New concerns for neurocognitive function during deep space exposures to chronic, low dose-rate, neutron radiation. *eNeuro*, 2019, 6: ENEURO.0094-19
- [82] Bellone JA, Gifford PS, Nishiyama NC, et al. Long-term effects of simulated microgravity and/or chronic exposure to low-dose γ radiation on behavior and blood-brain barrier integrity. *NPJ Microgravity*, 2016, 2: 16019
- [83] Wise KC, Manna SK, Yamauchi K, et al. Activation of nuclear transcription factor- κ B in mouse brain induced by a simulated microgravity environment. *In Vitro Cell Dev*

- Biol Anim, 2005, 41: 118-23
- [84] Mao XW, Nishiyama NC, Pecaut MJ, et al. Simulated microgravity and low-dose/low-dose-rate radiation induces oxidative damage in the mouse brain. *Radiat Res*, 2016, 185: 647-57
- [85] Ranjan A, Behari J, Mallick BN. Cytomorphometric changes in hippocampal CA1 neurons exposed to simulated microgravity using rats as model. *Front Neurol*, 2014, 5: 77
- [86] Qu L, Chen H, Liu X, et al. Protective effects of flavonoids against oxidative stress induced by simulated microgravity in SH-SY5Y cells. *Neurochem Res*, 2010, 35: 1445-54
- [87] Rudobeck E, Bellone JA, Szucs A, et al. Low-dose proton radiation effects in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease—implications for space travel. *PLoS One*, 2017, 12: e0186168
- [88] Zhou Y, Xue S, Yang JJ. Calciomics: integrative studies of Ca²⁺-binding proteins and their interactomes in biological systems. *Metallomics*, 2013, 5: 29-42
- [89] Shi ZX, Rao W, Wang H, et al. Modeled microgravity suppressed invasion and migration of human glioblastoma U87 cells through downregulating store-operated calcium entry. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457: 378-84
- [90] Iqbal J, Li W, Hasan M, et al. Distortion of homeostatic signaling proteins by simulated microgravity in rat hypothalamus: a ¹⁶O/¹⁸O-labeled comparative integrated proteomic approach. *Proteomics*, 2014, 14: 262-73
- [91] Zhang B, Chen L, Bai YG, et al. MiR-137 and its target T-type Ca_v3.1 channel modulate dedifferentiation and proliferation of cerebrovascular smooth muscle cells in simulated microgravity rats by regulating calcineurin/nfat pathway. *Cell Prolif*, 2020, 53: e12774
- [92] da Silveira WA, Fazelinia H, Rosenthal SB, et al. Comprehensive multi-omics analysis reveals mitochondrial stress as a central biological hub for spaceflight impact. *Cell*, 2020, 183: 1185-201
- [93] Mikheeva I, Mikhailova G, Shtanchaev R, et al. Influence of a 30-day spaceflight on the structure of motoneurons of the trochlear nerve nucleus in mice. *Brain Res*, 2021, 1758: 147331
- [94] Costes SV, Chiolo I, Pluth JM, et al. Spatiotemporal characterization of ionizing radiation induced DNA damage foci and their relation to chromatin organization. *Mutat Res*, 2010, 704: 78-87
- [95] Sridharan DM, Asaithamby A, Bailey SM, et al. Understanding cancer development processes after HZE-particle exposure: roles of ROS, DNA damage repair and inflammation. *Radiat Res*, 2015, 183: 1-26
- [96] Manda K, Ueno M, Anzai K. Memory impairment, oxidative damage and apoptosis induced by space radiation: ameliorative potential of α -lipoic acid. *Behav Brain Res*, 2008, 187: 387-95
- [97] Gao Y, Xu D, Zhao L, et al. The DNA damage response of *C. elegans* affected by gravity sensing and radiosensitivity during the Shenzhou-8 spaceflight. *Mutat Res*, 2017, 795: 15-26
- [98] Chavez C, Cruz-Becerra G, Fei J, et al. The tardigrade damage suppressor protein binds to nucleosomes and protects DNA from hydroxyl radicals. *Elife*, 2019, 8: e47682
- [99] Kaczmarek L. Tardigrada: an emerging animal model to study the endoplasmic reticulum stress response to environmental extremes. *Prog Mol Subcell Biol*, 2021, 59: 305-27
- [100] Yatagai F, Honma M, Dohmae N, et al. Biological effects of space environmental factors: a possible interaction between space radiation and microgravity. *Life Sci Space Res (Amst)*, 2019, 20: 113-23
- [101] Overbey EG, Paul AM, da Silveira WA, et al. Mice exposed to combined chronic low-dose irradiation and modeled microgravity develop long-term neurological sequelae. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 4094
- [102] Liang F, Lv K, Wang Y, et al. Personalized epigenome remodeling under biochemical and psychological changes during long-term isolation environment. *Front Physiol*, 2019, 10: 932
- [103] Handy DE, Castro R, Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation*, 2011, 123: 2145-56
- [104] Coluzzi E, Leone S, Sgura A. Oxidative stress induces telomere dysfunction and senescence by replication fork arrest. *Cells*, 2019, 8: 19
- [105] Layne CS, Mulavara AP, McDonald PV, et al. Effect of long-duration spaceflight on postural control during self-generated perturbations. *J Appl Physiol (1985)*, 2001, 90: 997-1006
- [106] Vico L, Hargens A. Skeletal changes during and after spaceflight. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14: 229-45
- [107] Roy RR, Baldwin KM, Edgerton VR. Response of the neuromuscular unit to spaceflight: what has been learned from the rat model. *Exerc Sport Sci Rev*, 1996, 24: 399-425
- [108] Deschenes MR, Will KM, Booth FW, et al. Unlike myofibers, neuromuscular junctions remain stable during prolonged muscle unloading. *J Neurol Sci*, 2003, 210: 5-10
- [109] Costa F, Ambesi-Impiombato FS, Beccari T, et al. Spaceflight induced disorders: potential nutritional countermeasures. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 666683
- [110] Li Q, Yu P, Zeng Q, et al. Neuroprotective effect of hydrogen-rich saline in global cerebral ischemia/reperfusion rats: up-regulated tregs and down-regulated miR-21, miR-210 and NF- κ B expression. *Neurochem Res*, 2016, 41: 2655-65
- [111] Chen W, Zhang HT, Qin SC. Neuroprotective effects of molecular hydrogen: a critical review. *Neurosci Bull*, 2021, 37: 389-404
- [112] Valayer S, Kim D, Fogtman A, et al. The potential of fasting and caloric restriction to mitigate radiation damage—a systematic review. *Front Nutr*, 2020, 7: 584543
- [113] Wu X, Li D, Liu J, et al. Dammarane saponins ameliorates neurocognitive functional impairment induced

- by simulated long-duration spaceflight. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 315
- [114] Sun H, Ling S, Zhao D, et al. *Panax quinquefolium* saponin attenuates cardiac remodeling induced by simulated microgravity. *Phytomedicine*, 2019, 56: 83-93
- [115] Liang S, Ling S, Du R, et al. The coupling of reduced type H vessels with unloading-induced bone loss and the protection role of *Panax quinquefolium* saponin in the male mice. *Bone*, 2021, 143: 115712
- [116] Smith T, Quencer K, Smith T, et al. Radiation effects and protection for technologists and other health care professionals. *Radiol Technol*, 2021, 92: 445-58
- [117] Jemison M, Olabisi R. Biomaterials for human space exploration: a review of their untapped potential. *Acta Biomater*, 2021, 128: 77-99
- [118] Walsh L, Hafner L, Straube U, et al. A bespoke health risk assessment methodology for the radiation protection of astronauts. *Radiat Environ Biophys*, 2021, 60: 213-31
- [119] Yang J, 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. *Front Physiol*, 2021, 12: 587515
- [120] Zong W, Wu R, Chen S, et al. Miniature two-photon microscopy for enlarged field-of-view, multi-plane and long-term brain imaging. *Nat Methods*, 2021, 18: 46-9