

DOI: 10.13376/j.cbls/20240143

文章编号: 1004-0374(2024)08-0991-09

空间微重力环境下脑内神经化学物质响应的研究进展

侯莉娟¹, 张永祺¹, 杨昕¹, 陈善广^{2*}, 毛兰群^{3*}

(1 北京师范大学体育与运动学院, 北京 100875; 2 中国航天员科研训练中心人因工程
全国重点实验室, 北京 100094; 3 北京师范大学化学学院, 北京 100875)

摘要: 2023年我国天宫空间站建设完成, 空间站为探索宇宙及开展航天科学实验搭建了平台。大脑作为高级认知功能的调控中枢, 在空间微重力等特殊环境下产生适应性变化保障航天员长时间太空任务的执行, 而脑内神经化学递质是大脑稳态重塑中的关键调节物质, 因此解析微重力环境下脑内神经化学物质的响应特征, 能够为航天员健康及后续载人登月、深空探测等任务顺利实施提供理论参考。本文综述了空间环境下脑机制研究的动物实验平台现状, 以及脑内主要神经化学物质失重响应的相关研究, 并分析了活体脑神经化学分析方法的新原理及应用, 为未来我国空间站开展脑科学领域神经化学活体研究和相关技术平台的搭建提供参考。

关键词: 空间微重力; 神经化学; 大脑; 多巴胺; 活体原位电化学

中图分类号: Q426; R854 **文献标志码:** A

Research progress on neurochemical responses within the brain under microgravity

HOU Li-Juan¹, ZHANG Yong-Qi¹, YANG Xin¹, CHEN Shan-Guang^{2*}, MAO Lan-Qun^{3*}

(1 College of P.E. and Sports, Beijing Normal University, Beijing 100875, China; 2 National Key Laboratory of Human Factors Engineering, China Astronaut Research and Training Center, Beijing 100094, China; 3 College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Abstract: In 2023, China Tiangong space station was completed. It supplies an experiment platform for improving scientific understanding of the universe and carrying out the space research. The brain, as the regulatory center involved in cognitive function, was found to pursue adaptive changes in the special space environments to make sure of the astronauts' task finishing. Neurochemicals in the brain play a key regulatory role in the homeostasis, so understanding their changes can supply theoretical support for astronaut health during future manned lunar landing and deep space exploration. This paper reviewed experiment platforms for animal research in space station, the response of neurochemicals in the brain, and analyzed the original theory of *in vivo* electrochemistry technique and its future application, aiming to provide references for space brain science researching and new ideas for setting up neurochemical technical platforms in China Space Station.

Key words: spatial microgravity; neurochemicals; brain; dopamine; *in vivo* electrochemistry

太空探索一直是人类认知宇宙的梦想, 也是各国科技实力竞争的重要领域。我国天宫空间站建设的完成, 标志着中国航天完成了载人天地往返、出舱和交会对接及航天员不间断在轨驻留的“三步走”战略任务, 2023年我国正式进入空间站应用与发展阶段^[1-2]。天宫空间站为提高人类对宇宙的科学认知、扩展和延伸人类活动空间、推动人类文明可持续发展开疆拓土, 更为开展航天科学研究搭建平

台^[3]。空间微重力、辐射、昼夜节律变化等特殊环境对航天员长时间太空任务的执行提出挑战, 也极大地推进了中国空间脑科学计划进程^[4-5]。航天员

收稿日期: 2024-04-15; 修回日期: 2024-05-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(22134002, T2192933)

*通信作者: E-mail: lqmao@bnu.edu.cn (毛兰群);

shanguang_chen@126.com (陈善广)

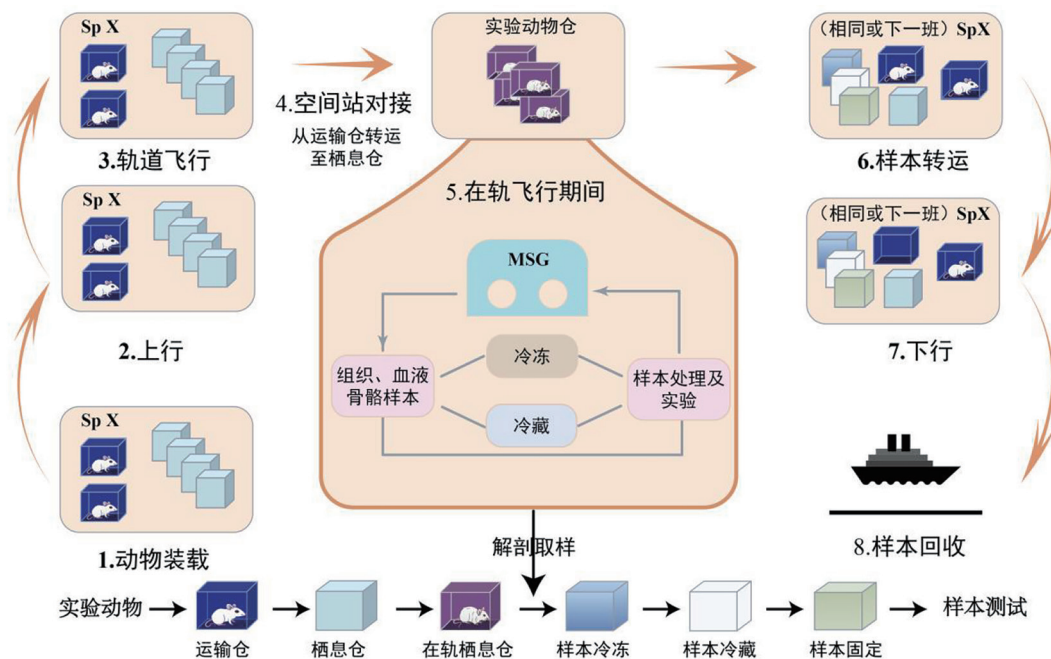
工作和生活时一直处于微重力环境中,其大脑神经系统结构功能等出现一系列问题,表现为姿势共济失调、步态不稳等感觉运动机能下降,以及空间定向失衡、睡眠障碍、晕动病及视疲劳等认知功能障碍^[6-8]。

空间脑科学是在空间环境下研究脑结构和功能的科学,它探索空间环境下大脑的工作原理、规律和机制,并针对性地开发保护大脑的措施和技术方法等^[9]。美俄等航天大国已利用空间资源开展了多项脑科学研究。脑内神经化学分子在大脑稳态重塑过程中发挥关键调节作用^[10],解析微重力环境下脑内神经化学物质的响应特征,能够为保障航天员健康及后续载人登月、深空探测等任务顺利实施提供理论参考和支持。因此,解析空间环境下中枢神经系统内神经化学物质在轨、动态、长期适应性变化就变得尤为重要^[11-12]。本文基于空间站小动物活体实验平台,以及脑神经化学机制研究的发现,综述空间环境下开展活体动物研究的设备平台、脑内神经化学物质的响应特征及稳态重塑机制,以及该领域有待解决的主要问题和面临的挑战,为空间脑科学相关研究提供参考,为关键技术平台的搭建提供思路。

1 空间微重力环境下开展小动物实验研究的平台

大脑是高级认知功能的调控中枢,在空间微重力等特殊环境下脑内小分子将产生适应性变化,因此需要借助动物实验研究其响应特征,解析脑内小分子在大脑稳态重塑中的作用机制。空间站基于小动物的实验研究可追溯到1983年,美国航空航天局(National Aeronautics and Space Administration, NASA)首次研发了可用于航天微重力研究的动物饲养仓(animal enclosure module, AEM),并在随后的研究中执行了数十次动物实验^[13]。开展小动物空间活体实验全流程包括动物运输及装载发射、太空飞行、空间站对接及转移、在轨期间的实验开展、实验样本运输到下行以及样本的回收等环节。小动物经历动物运输仓、在轨动物栖息仓、采样冷冻样品、冷藏到固定样本待测等过程(图1)。

1985年,NASA首次携带实验动物生保设施(rodent research animal holding facility, RAHF)进入空间站进行活体动物实验(图2)。该实验设施可携带24只小鼠进入空间站。1985—1998年,RAHF在空间实验室服役^[15],包括动物饲养笼、饲养笼模块、环境管理系统、水、电力模块以及数据和控



MSG: 微重力实验仓(microgravity science glovebox); 图中不同颜色存储仓与1~8流程内容对应。

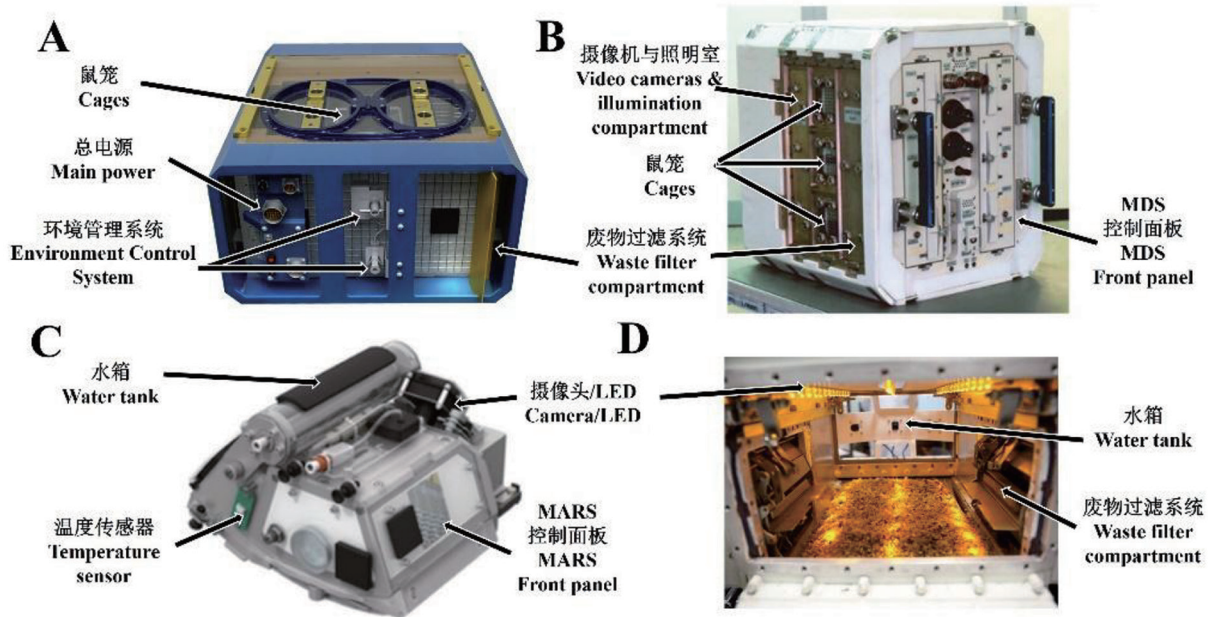
图1 国际空间站小动物实验全流程图^[14]

制系统^[16-17]。

2009年,意大利航天局(Agenzia Spaziale Italiana, ASI)研发了抽屉式小鼠(生存)系统(mice drawer system, MDS),探究长期太空飞行(100~150 d)对啮齿动物的影响^[18],并于2014年创下啮齿动物在太空中停留时间最长纪录——91 d。2011年,俄罗斯联邦航天局(Russian Federal Space Agency, RKA)将改装的栖息模块系统(block obespecheniya sodержaniya, BOS)搭载于自动化生物卫星Bion-M1航天器,进行了基于小鼠的太空生理学研究^[19]。2014年,NASA改良的啮齿动物饲养系统(rodent habitat hardware system, RHHS)投入使用。迄今为止,RHHS执行

20余次啮齿动物研究,证明其优于之前的空间实验平台^[20]。2016年,日本宇宙航空研究开发机构(Japan Aerospace Exploration Agency, JAXA)研发并使用动物实验平台——多重人工重力研究系统(multiple artificial-gravity research system, MARS)进行了人工重力对啮齿类动物影响的研究,同时还配备了离心机生物实验设施(centrifuge-equipped biological experiment facility, CBEF)^[21];2018年,在第二次太空飞行小鼠实验中,完成了人工重力下小鼠各项生理指标的探究^[22]。

Andreev-Andrievskiy团队总结了RKA开展的Bion-M1生物卫星小鼠行为实验,包括小动物适应



A: 动物饲养仓; B: 抽屉式小鼠系统; C: 动物实验平台-多重人工重力研究系统; D: 改装的栖息模块系统。

图2 空间站不同小动物实验装置示意图

表1 不同宇航局空间站小动物实验装置及其特性

年代	航天局	生物仓	特性	使用年限
1983	NASA	AEM	搭载10只小鼠,分2个独立区域;采用独立但可组装模块化结构	1983-2014
1985	NASA	RAHF	搭载2只×12(笼)小鼠;解决了气体循环问题,增加笼对固体颗粒的吸附和单通道辅助风机排污 ^[16]	1985-1998
1990	NASA	AAH	增加了动物遥测、在轨视频记录和培养箱内的环境记录,允许对箱内动物进行接触类操作,增加了1 g重力环境,可开展微重力环境与地面环境对比 ^[24]	1990-2014
2009	ESA	MDS	搭载单独6只或4对小鼠,包括小鼠仓、液体处理系统、食品配送系统、空调系统、照明系统、观测系统和载荷控制单元 ^[25]	2009-2009
2011	RKA	BOS	搭载1只×5(笼)小鼠,每笼为直径98 mm、长200 mm的圆柱体,总体积1.7 L ^[18]	—
2016	JAXA	MARS	可搭载12只小鼠,包括栖息笼单元、转运搭载笼单元及离心机设施,主要由微重力区和人工重力区组成 ^[21]	2016-2018
2014	NASA	RHHS	可搭载10只小鼠,包括运输装置、通道单元、栖息地模块 ^[17]	2014-至今

性训练、实验前测试、运输、飞行及着陆后检查和恢复期监测等环节。结合血压、自主运动、操作性条件反射任务完成等指标,对小动物在微重力环境下的行为变化和适应性进行了评估,这些研究为后续生物机制和效应的探讨奠定了可行性基础^[23-24]。

表1对不同宇航局空间站小动物实验装置及其特性进行了总结。

2 基于空间站平台开展的脑内神经化学物质响应研究

脑内神经化学物质在大脑中发挥重要的调节作用,影响神经元、代谢、发育以及神经回路的功能。其中,神经递质在大脑中参与传递神经信号、调节情绪和情感状态、控制运动和协调、调节学习与记忆以及调节自主神经系统等复杂生理活动。国际空间站围绕包括多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、谷氨酸和乙酰胆碱等在内的神经化学物质开展了多项研究并取得相关研究进展。

2.1 开展脑内神经化学物质研究的相关生物卫星实验

目前基于多个生物卫星(Cosmos 936、Cosmos 1129、Cosmos 2044和Bion-M1)以及NASA Neurolab和国际空间站,已开展大量微重力环境下小动物脑内神经化学物质响应研究,主要集中在DA、5-HT及脑

内相关神经营养因子等方面(表2),这为研究太空飞行和微重力对大脑的影响提供了理论和实践参考。

2.2 多巴胺及其对微重力的响应

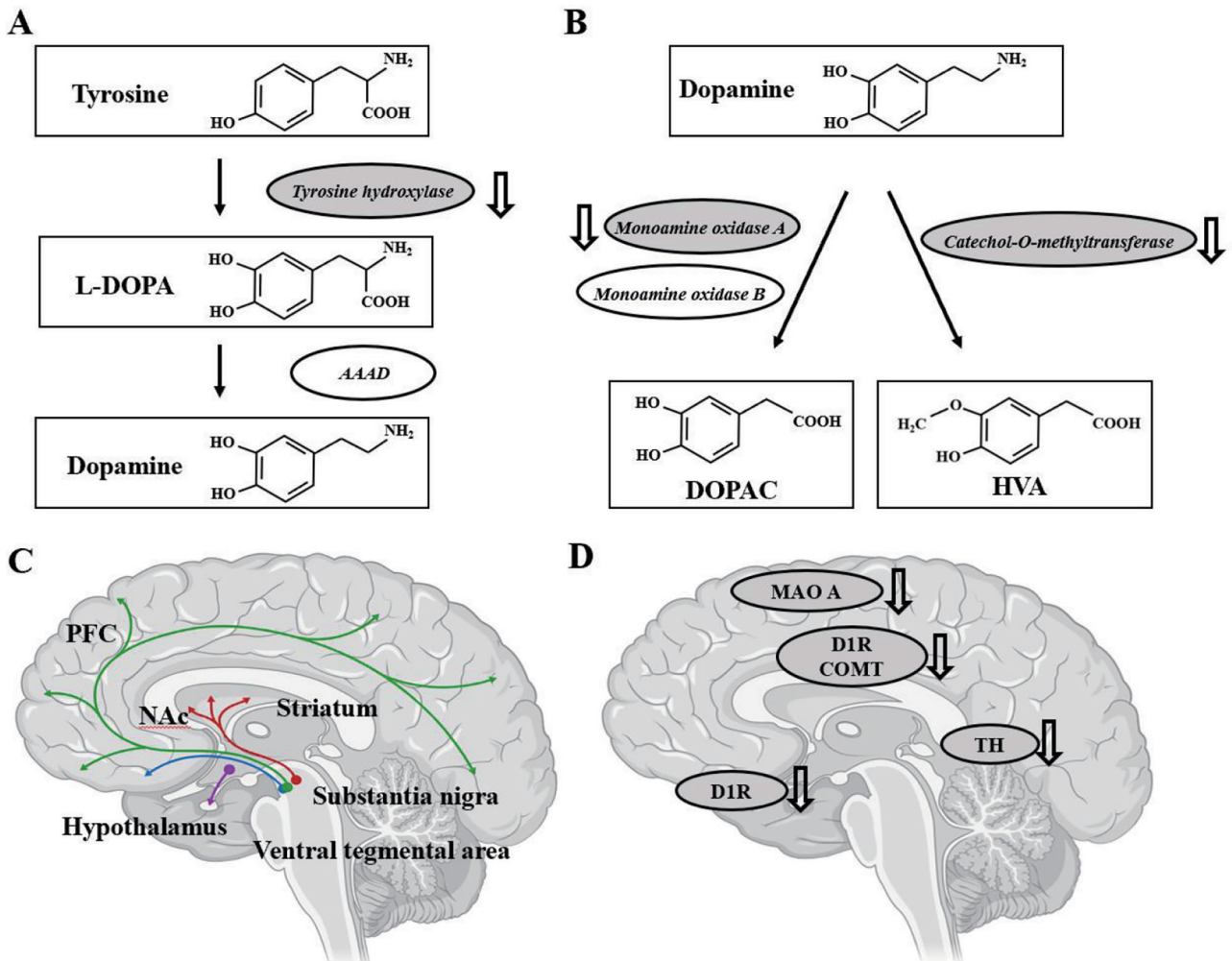
DA是酪氨酸在酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)作用下经3,4-二羟基苯丙氨酸合成的,其降解则需要三种不同的酶催化完成,包括儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)、单胺氧化酶A(monoamine oxidase A, MAOA)和单胺氧化酶B(monoamine oxidase B, MAOB)(图3)。脑内DA投射通路包括黑质纹状体通路、中脑边缘通路、中脑皮质通路等,这些通路参与运动控制、奖赏和情绪等高级认知功能调控^[36-37]。

1975年,前苏联在Cosmos 782生物卫星实验中并未观察到DA相关代谢物及合成限速酶受到失重环境的影响,但随后Cosmos 1129生物卫星实验发现下丘脑去甲肾上腺素及儿茶酚胺水平降低^[26]。2013年,Bion-M1生物卫星实验首次观察到长期太空飞行会导致多巴胺合成和降解相关关键酶基因表达下降,包括关键酶TH、MAOA和COMT,这导致多巴胺神经核团递质合成降低;额叶皮质中编码MAOA的基因表达下降,多巴胺降解酶的合成下调,使DA分解代谢率降低,引起基底神经节神经元兴奋性失衡,影响皮层运动信息输出。Popova等^[33]报道太空飞行可降低多巴胺D1受体(dopamine receptor D1, D1DR)的基因表达,但编码多巴胺D2

表2 航天飞行对脑内神经化学物质影响的研究

发射年代	航天局/航天器	飞行时间(d)	动物类别	特征指标	文献来源
1975	前苏联Cosmos 782	19.5	Wistar rats	下丘脑NA↓、TH、DBH和MAO↓	Kvetnansky等 ^[26] 1983
1979	前苏联Cosmos 1129	18.5	Wistar rats	下丘脑5-HT、DA↓	Culman/Kvetnansky等 ^[27-28] 1983/1985
1989	前苏联Cosmos 2044	14	Wistar rats	纹状体中胆碱能↓,扣带回、运动、感觉皮层、嗅觉皮层中GABAA	Hyde等 ^[29] 1992
1998	美国Neurolab Mission STS-90	15	Fisher 344 rats	脑干前庭和网状结构中Fos↑、Fra蛋白水平	Pompeiano等 ^[30-31] 2002/2004
2009	ISS	91	C57BL/10 mice	大脑皮质、海马、小脑和肾上腺中BDNF和NGF蛋白水平	Santucci等 ^[32] 2012
2013	俄罗斯Bion-M1	30	C57BL/6 mice	在转录水平,TPH2↓、TH↓、5-HT↓、D1DR↓、D2DR BDNF↓、GDNF↑	Popova/Naumenko/ Tsybko等 ^[33-35] 2015
2015	日本STS-129/130	6	<i>C. elegans</i>	DA↓、D2DR↓	Sudevan等 ^[36] 2022

注: NA, 去甲肾上腺素; TH, 酪氨酸羟化酶; DBH, 多巴胺-β-羟化酶; MAO, 单胺氧化酶; 5-HT, 5-羟色胺; DA, 多巴胺; GABAA, γ-氨基丁酸A型; Fos/Fra, 即刻早期基因及相关蛋白; BDNF/GDNF, 神经营养因子; NGF, 神经生长因子; TPH2, 色氨酸羟化酶2; D1DR/D2DR, 多巴胺D1/D2受体。含量变化以↑/↓进行表示, 未进行标记的指标则表示无变化。



A: 多巴胺合成路径及失重影响的关键酶; B: 多巴胺代谢路径及失重影响的关键酶; C: 多巴胺脑内神经投射通路; D: 长期太空飞行后含量发生变化的蛋白及位置示意图。

图3 长期太空飞行对脑内多巴胺合成代谢的影响

受体 (dopamine receptor D2, D2DR) 和多巴胺转运体的基因表达未发生变化。且长期太空飞行对多巴胺系统基因表达的影响具有一定的区域特异性, 多发生在黑质纹状体和下丘脑等区域, 由于黑质纹状体主要调节人体的运动控制功能, 提示长期太空飞行后行为执行能力的改变与 DA 调节有关^[37]。Sudevan 等^[36]结合 STS-129 基于空间环境对线虫的 DA 代谢及稳态调节进行了研究, 发现空间环境降低了 DA 的代谢水平且 D2DR 参与其中。目前研究发现, 脑内黑质 DA 神经元坏死可引起神经退行性疾病如帕金森病的发生, 但运动引起的 DA 合成、代谢和释放的增加能够有效缓解行为障碍^[38], 那么空间环境下航天员进行的规律体育运动除了对骨骼系统的影响, 是否也对脑认知功能发挥调节作用还有待进一步研究^[39-42]。

2.3 五羟色胺及其对微重力的响应

5-HT 由色氨酸在色氨酸羟化酶 (tryptophan hydroxylase, TPH) 催化下形成 5-羟色氨酸, 再经 5-羟色氨酸脱羟酶催化生成, 其中 TPH 是 5-HT 合成代谢的限速酶^[43]。5-HT 不能穿过血脑屏障, 但其前体色氨酸和 5-羟色氨酸可通过血脑屏障。5-HT 储存在突触前囊泡中, 通过 Ca²⁺ 依赖的胞吐作用释放到突触间隙, 且受到突触前 5-HT 受体的反馈调节^[44]。脑内 5-HT 神经投射通路包括双侧投射 (前额叶皮层、外侧缰核) 和单侧投射 (下丘脑外侧区、视前区、黑质和杏仁核)。其中投射到前脑的 5-HT 神经元主要位于背侧中缝核, 参与多种高级认知活动, 其异常会导致精神和躯体疾病, 包括精神分裂症、抑郁、焦虑、强迫症、偏头痛等^[45-46]。

Cosmos1129 和 Bion-M1 生物卫星实验发现,

太空飞行对大鼠下丘脑中5-HT水平没有显著影响^[27]。但 Popova 等^[33]则报道太空飞行可引起皮质醇水平升高,色氨酸和5-羟基吲哚乙酸水平下降,以及5-HT表达降低;同时发现,皮层和纹状体中MAOA基因表达下降,引起皮质、纹状体和下丘脑中5-HT系统代谢异常,其中下丘脑5-HT₂型受体基因表达减少可能是影响皮质醇水平的原因之一。总之,短期太空飞行对大脑5-HT系统具有一定的影响,但其长期效应仍有待进一步实验验证。

5-HT神经系统也参与了睡眠与觉醒转化的调节。空间失重环境、异常昼夜节律以及不规律作息导致航天员出现情绪、认知改变及作业绩效下降等问题^[47]。中枢5-HT不仅维持慢波睡眠,其含量还与快波睡眠时间呈线性相关。脊髓背侧核5-HT神经元的放电频率在清醒状态下较高,在慢波睡眠期间降低,在快速眼动睡眠阶段则停止。去除脊髓背侧核将导致清醒状态增加,而光遗传学刺激则诱导睡眠发生,在小鼠中选择性地阻断5-HT₂型受体或敲除5-HT₂型受体基因可促进慢波睡眠的发生^[48],那么5-HT是否可以作为长期太空飞行引起的睡眠障碍的干预靶点还有待进一步实验研究。

2.4 神经营养因子等神经调质的微重力响应

神经营养因子包括脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、胶质细胞源性神经营养因子(glial-cell-line-derived neurotrophic factor, GDNF)和脑内多巴胺神经营养因子(cerebral dopamine neurotrophic factor, CDNF)等。它们在失重引起的神经及行为调节中发挥一定的作用。BDNF对脑内5-HT神经元发挥保护作用,GDNF和CDNF对DA神经元发挥保护作用^[49]。

Santucci 等^[32]研究发现,ISS为期91 d的太空飞行对皮质、海马体及小脑BDNF和NGF蛋白质水平没有显著影响。2013年,Bion-M1长期太空飞行也未对前额叶皮层、视觉皮层、海马、纹状体、丘脑、中脑以及黑质的BDNF基因表达产生影响,但是纹状体和下丘脑中的GDNF及黑质中的CDNF表达下降;同时,太空飞行增加了中脑中缝核区域GDNF和CDNF基因的表达^[34-35]。此外,神经营养因子与5-HT和DA等脑内重要神经递质之间存在协同关系^[50],因此长期空间飞行导致的神经营养因子调控失衡也可能是DA及5-HT下调的原因之一。

3 活体脑神经电化学技术及其在空间脑科学领域的研究展望

大脑作为生物体认识世界的重要窗口,其中的化学物质在神经元活动以及人体生理功能的调节中发挥关键作用。脑内神经化学物质主要包括神经递质、气体分子、无机盐离子、维生素和ATP等。神经递质是执行各项神经功能的物质基础,而利用不同的分析方法和技术精准测定其水平,对于探究和理解神经生理、病理分子机制具有极其重要的意义。近年来我国活体分析化学研究不断创新,开发了各类脑内信号分子电化学监测方法、囊泡电化学分析方法、单个神经元代谢物质谱分析、脑片化学物质质谱成像以及神经环路示踪病毒等化学分析方法^[51]。活体脑神经电化学技术的发展及平台的搭建能够为未来整体动物神经生理或病理过程化学本质的解析及特殊环境下大脑稳态重塑机制的研究提供支持。

3.1 活体原位电化学分析的原理

电化学分析法是基于植入微电极(直径小于10 μm)的活体原位电化学分析,它能够提供更加接近真实情况的、高时空分辨的脑内化学信息。20世纪80年代,Wightman等^[52]发展了以碳纤维为植入电极的活体伏安法,通过改变工作电极的极化电位波形、扫描速度等,获得不同神经活性分子的电位-电流波谱。在此基础上,快速扫描循环伏安法(fast scan cyclic voltammetry, FSCV)提高了时间分辨率,实现了短时神经递质变化的实时快速分析,可用于记录DA刺激释放,本实验室在FSCV的基础上结合有机电化学晶体管实现了DA基础值的测定^[53]。一方面活体原位电化学分析技术通过构建电极界面识别作用或反应,将目标物种的化学信号转换为可读取的电信号,实现了神经分子或离子浓度的测定^[54];另一方面,结合人工智能技术,还实现了神经小分子多组分信号的同步分析^[55]。

目前,在神经科学领域,利用电化学分析方法可实现多种神经活性物质的原位实时分析,包括神经递质5-HT、谷氨酸、DA等,气体分子O₂、H₂S、NO等,离子H⁺、Ca²⁺等,以及胆碱、抗坏血酸、葡萄糖、乳酸等^[56]。目前NASA基于生物卫星及活体实验进行了脑内化学小分子的离体实验研究,但未见脑内小分子活体信号研究报道;而我国空间站建设不断完善,为开展活体原位电化学分析解析高时空分辨的脑内化学信号提供了平台。

3.2 活体原位电化学分析方法的应用

目前, 在神经科学领域结合活体原位电化学传感, 实现了活体层次生理和病理过程多个分子事件的解析。Zhang 等^[56]首次利用表面吸附碳纳米管的碳纤维电极, 实现了抗坏血酸的高选择活体原位传感, 测得大鼠脑胞外抗坏血酸的基础浓度为 (0.20 ± 0.05) mmol/L。Jin 等^[57]基于疏水相互作用将纳米碳球修饰于庚胺功能化碳纤维电极表面, 进一步提高了抗坏血酸传感器的灵敏度和稳定性; 研究发现, 细胞毒性水肿会激活体积敏感的阴离子通道, 进而诱导抗坏血酸释放, 为理解脑水肿过程中分子动态规律及相关机制提供了重要信息, 也为未来解读空间站水肿发生的机制提供了思路。

此外, 神经细胞自身电活动与其胞内外化学动态水平息息相关, 神经传递也离不开电信号与化学信号的相互转换和调控。因此, 两种信号的活体原位同步记录有助于研究神经环路的化学机制。但传统的电化学传感方法由于外加极化电场和回流电流的存在会干扰生理信号记录, 且不利于脑化学信号的活体长期记录。为此, Wu 等^[58]提出并建立了基于原电池原理的氧化还原电势分析法 (galvanic redox potentiometry, GRP), Yu 等^[59]发明了基于单根碳纤维的 GRP, Wei 等^[60]将 GRP 传感与电生理系统集成于同一微电极阵列上, 实现了缺血过程中大鼠脑皮层抗坏血酸浓度与神经元电信号的活体原位同步记录, 为未来空间站实现电信号以及化学信号等的同步记录提供了参考。

4 小结与展望

空间微重力等特殊环境因素影响航天员太空任务的执行以及返回地球后的正常生活。在空间微重力环境下, 脑内液体环境发生变化, 血液重新分配, 航天员出现视盘水肿、感觉运动机能下降、认知功能障碍等生理现象。本论文综述了国际空间站基于小动物生保系统的 DA 等脑内神经化学小分子研究工作, 但是未来神经信号解析的挑战之一在于能够集合高时空分辨的脑神经科学研究方法, 探寻在轨、动态、长期适应性变化的规律, 在解析其稳态重塑机制的同时寻找脑高级认知功能干预靶点。空间脑科学的目标之一是脑科学研究平台的搭建、在体检测及实时调控的实现, 而活体原位电化学分析技术不仅有助于脑神经化学研究平台搭建及技术储备, 更有望在此基础上取得空间环境下脑内小分子化学信息解析的突破。

[参 考 文 献]

- [1] 陈善广, 陈金盾, 姜国华, 等. 我国载人航天成就与空间站建设. 航天医学与医学工程, 2012, 25: 391-6
- [2] 唐琳. 中国空间站完成在轨建造并取得一系列重大进展. 科学新闻, 2023, 25: 11
- [3] 肖毅, 陈晓萍, 许潇丹, 等. 空间脑科学研究的回顾与展望. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 325-37
- [4] 王跃, 陈善广, 吴斌, 等. 长期空间飞行任务中航天员出现的心理问题. 心理技术与应用, 2013, 1: 40-5
- [5] 陈善广, 王春慧, 陈晓萍, 等. 长期空间飞行中人的作业能力变化特性研究. 航天医学与医学工程, 2015, 28: 1-10
- [6] 凌树宽, 李玉恒, 钟国徽, 等. 机体对重力的感应及机制. 生命科学, 2015, 27: 316-21
- [7] 范媛媛, 厉建伟, 邢文娟, 等. 航天脑科学研究进展. 生命科学, 2022, 34: 719-31
- [8] 梁小弟, 刘志臻, 陈现云, 等. 生命中不能承受之轻——微重力条件下生物昼夜节律的变化研究. 生命科学, 2015, 27: 1433-40
- [9] 邓子宣, Papukashvili D, Rcheulishvili N, 等. 失重/模拟失重对中枢神经系统影响的研究进展. 航天医学与医学工程, 2019, 32: 89-94
- [10] Tays GD, Hupfeld KE, McGregor HR, et al. The effects of long duration spaceflight on sensorimotor control and cognition. Front Neural Circuits, 2021, 15: 723504-18
- [11] Mhatre SD, Iyer J, Puukila S, et al. Neuro-consequences of the spaceflight environment. Neurosci Biobehav Rev, 2022, 132: 908-35
- [12] 陈善广, 邓一兵, 李莹辉. 航天医学工程学主要研究进展与未来展望. 航天医学与医学工程, 2018, 31: 79-89
- [13] Moyer EL, Dumars PM, Sun GS, et al. Evaluation of rodent spaceflight in the NASA animal enclosure module for an extended operational period (up to 35 days). NPJ Microgravity, 2016, 2: 16002-9
- [14] Mains R, Reynolds S, Associates M, et al. A researcher's guide to: rodent research [M]. Washington D.C.: National Aeronautics and Space Administration, 2015
- [15] Fast T, Grindeland R, Kraft L, et al. Rat maintenance in the research animal holding facility during the flight of space lab 3. Physiologist, 1985, 28: S187-8
- [16] Ronca AE, Moyer EL, Talyansky Y, et al. Behavior of mice aboard the international space station. Sci Rep, 2019, 9: 4717
- [17] Morey-Holton ER, Hill EL, Souza KA. Animals and spaceflight: from survival to understanding. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2007, 7: 17-25
- [18] 陈天, 胡秦, 石哲, 等. 美国太空动物实验研究发展历程. 中国实验动物学报, 2022, 30: 582-8
- [19] 董李晋川, 黄红, 刘斌, 等. 苏俄太空动物实验研究发展历程. 中国实验动物学报, 2022, 30: 557-67
- [20] Beheshti A, Shirazi-Fard Y, Choi S, et al. Exploring the effects of spaceflight on mouse physiology using the open access NASA GeneLab platform. J Vis Exp, 2019, 143: e58447- 58
- [21] 姜宁, 刘斌, 张亦文, 等. 欧日太空动物实验研究概况. 中国实验动物学报, 2022, 30: 568-73
- [22] Mao XW, Byrum S, Nishiyama NC, et al. Impact of

- spaceflight and artificial gravity on the mouse retina: biochemical and proteomic analysis. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 2546-61
- [23] Andreev-Andrievskiy A, Popova A, Boyle R, et al. Mice in Bion-M 1 space mission: training and selection. *PLoS One*, 2014, 9: e104830-45
- [24] 李洁, 刘方武, 张涛. 空间小鼠实验有效载荷研究进展. *空间科学学报*, 2021, 41: 445-56
- [25] Sandonà D, Desaphy JF, Camerino GM, et al. Adaptation of mouse skeletal muscle to long-term microgravity in the MDS mission. *PLoS One*, 2012, 7: e33232-43
- [26] Kvetnansky R, Culman J, Serova LV, et al. Catecholamines and their enzymes in discrete brain areas of rats after space flight on biosatellites Cosmos. *Acta Astronaut*, 1983, 10: 295-300
- [27] Culman J, Kvetnansky T, Serova LV, et al. Serotonin in individual hypothalamic nuclei of rats after space flight on biosatellite Cosmos 1129. *Acta Astronaut*, 1985, 12: 373-6
- [28] Kvetnansky R, Tigranian RA, Culman J. Effect of long-term space flight on the catecholamine content of isolated nuclei of the brain in rats. *Kosm Biol Aviakosm Med*, 1983, 17: 84-6
- [29] Hyde TM, Wu LC, Krasnov IB, et al. Quantitative autoradiographic analysis of muscarinic cholinergic and GABAA (benzodiazepine) receptors in the forebrain of rats flown on the Soviet Biosatellite COSMOS 2044. *Brain Res*, 1992, 593: 291-4
- [30] Pompeiano M, d'Ascanio P, Centini C, et al. Short-term (Fos) and long-term (FRA) protein expression in rat locus coeruleus neurons during the neurolab mission: contribution of altered gravitational fields, stress, and other factors. *Neuroscience*, 2002, 115: 111-23
- [31] Pompeiano O, d'Ascanio P, Balaban E, et al. Gene expression in autonomic areas of the medulla and the central nucleus of the amygdala in rats during and after space flight. *Neuroscience*, 2004, 124: 53-69
- [32] 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: e40112-23
- [33] Popova NK, Kulikov AV, Kondaurova EM, et al. Risk neurogenes for long-term spaceflight: dopamine and serotonin brain system. *Mol Neurobiol*, 2015, 51: 1443-51
- [34] Naumenko VS, Kulikov AV, Kondaurova EM, et al. Effect of actual long-term spaceflight on BDNF, TrkB, p75, BAX and BCL-XL genes expression in mouse brain regions. *Neuroscience*, 2015, 284: 730-6
- [35] Tsybko AS, Ilchibaeva TV, Kulikov AV, et al. Effect of microgravity on glial cell line-derived neurotrophic factor and cerebral dopamine neurotrophic factor gene expression in the mouse brain. *J Neurosci Res*, 2015, 93: 1399-404
- [36] Sudevan S, Muto K, Higashitani N, et al. Loss of physical contact in space alters the dopamine system in *C. elegans*. *iScience*, 2022, 25: 103762-75
- [37] 张逸, 杨璐, 彭劲涛, 等. 腹侧被盖区多巴胺能神经元参与调控焦虑样行为研究进展. *中国神经精神疾病杂志*, 2023, 49: 565-9
- [38] Foley TE, Fleshner M. Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise: implications for central fatigue. *Neuromolecular Med*, 2008, 10: 67-80
- [39] Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev*, 2004, 56: 331-49
- [40] Antonelli F, Strafella AP. Behavioral disorders in Parkinson's disease: the role of dopamine. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20 Suppl 1: S10-2
- [41] Yang X, Xue Y, Liu R, et al. Dopamine release impairments accompany movement vigor deficiency in an exercise-induced fatigue mouse model. *ACS Chem Neurosci*, 2023, 14: 2443-9
- [42] Berke JD. What does dopamine mean? *Nat Neurosci*, 2018, 21: 787-93
- [43] Walther DJ, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol*, 2003, 66: 1673-80
- [44] González-Arias C, Sánchez-Ruiz A, Esparza J, et al. Dysfunctional serotonergic neuron-astrocyte signaling in depressive-like states. *Mol Psychiatry*, 2023, 28: 3856-73
- [45] Artigas F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacol Ther*, 2013, 137: 119-31
- [46] Zhou L, Liu MZ, Li Q, et al. Organization of functional long-range circuits controlling the activity of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus. *Cell Rep*, 2017, 18: 3018-32
- [47] Wu B, Wang Y, Wu X, et al. On-orbit sleep problems of astronauts and countermeasures. *Mil Med Res*, 2018, 5: 17
- [48] Popa D, Léna C, Fabre V, et al. Contribution of 5-HT2 receptor subtypes to sleep-wakefulness and respiratory control, and functional adaptations in knock-out mice lacking 5-HT2A receptors. *J Neurosci*, 2005, 25: 11231-8
- [49] Lindholm P, Saarma M. Novel CDNF/MANF family of neurotrophic factors. *Dev Neurobiol*, 2010, 70: 360-71
- [50] Popova NK, Ilchibaeva TV, Naumenko VS, et al. Neurotrophic factors (BDNF and GDNF) and the serotonergic system of the brain. *Biochemistry (Mosc)*, 2017, 82: 308-17
- [51] Xiao T, Wu F, Hao J, et al. *In vivo* analysis with electrochemical sensors and biosensors. *Anal Chem*, 2017, 89: 300-13
- [52] Wightman RM, Amatore C, Engstrom RC, et al. Real-time characterization of dopamine overflow and uptake in the rat striatum. *Neuroscience*, 1988, 25: 513-23
- [53] Li W, Jin J, Xiong T, et al. Fast-scanning potential-gated organic electrochemical transistors for highly sensitive sensing of dopamine in living rat brain. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, 61: e202204134
- [54] 薛亦飞, 肖通方, 蒋亚楠, 等. 脑神经化学活体原位电化学分析研究进展. *分析化学*, 2019, 47: 1443-54
- [55] Xue Y, Ji W, Jiang Y, et al. Deep learning for voltammetric sensing in a living animal brain. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60: 23777-83

- [56] Zhang M, Liu K, Xiang L, et al. Carbon nanotube-modified carbon fiber microelectrodes for *in vivo* voltammetric measurement of ascorbic acid in rat brain. *Anal Chem*, 2007, 79: 6559-65
- [57] Jin J, Ji W, Li L, et al. Electrochemically probing dynamics of ascorbate during cytotoxic edema in living rat brain. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 19012-6
- [58] Wu F, Cheng H, Wei H, et al. Galvanic redox potentiometry for self-driven *in vivo* measurement of neurochemical dynamics at open-circuit potential. *Anal Chem*, 2018, 90: 13021-9
- [59] Yu P, Wei H, Zhong P, et al. Single-carbon-fiber-powered microsensor for *in vivo* neurochemical sensing with high neuronal compatibility. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59: 22652-8
- [60] Wei H, Li L, Jin J, et al. Galvanic redox potentiometry based microelectrode array for synchronous ascorbate and single-unit recordings in rat brain. *Anal Chem*, 2020, 92: 10177-82