

DOI: 10.3724/cbls.2026092

CSTR: 32203.14.cbls.2026092

文章编号: 1004-0374(2026)06-1017-11



李嘉, 空军军医大学教授、博士生导师, 宾夕法尼亚大学心血管研究所访问教授, 任中国生理学会理事、中国生理学会衰老与健康专业委员会委员、中国康复医学会疗养与康复专业委员会委员。主要从事特殊环境下心血管保护的研究, 在 *Nat Commun*、*EMBO J* 等杂志发表多篇论文, 获评陕西省杰出青年基金、陕西省科技进步奖一等奖、中华医学科技奖二等奖等。

空间微重力下血管衰老的力学解码与干预展望

杨明宗, 武桂铃, 许 可, 高 峰, 李 嘉*

(空军军医大学航空航天医学系, 西安 710032)

摘 要: 航天微重力环境下, 血管受到的剪切应力、周期性牵拉、静水压力均发生显著变化, 这些力学变化是导致航天员心血管功能失调的重要原因。本文综述了长期航天飞行对血管结构和功能的影响及其力学生物学最新进展, 提示了力学因素在血管衰老进程中的关键作用, 并对其临床应用和干预策略进行了讨论和展望, 旨在为我国航天员长期在轨健康保护及老年血管疾病防治提供新靶点和新策略。

关键词: 长期航天飞行; 微重力; 血管衰老

中图分类号: Q66; R852; R331.3+2

文献标识码: A

Mechanistic decoding and intervention prospects of vascular aging under space microgravity

YANG Ming-Zong, WU Gui-Ling, XU Ke, GAO Feng, LI Jia*

(School of Aerospace Medicine, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

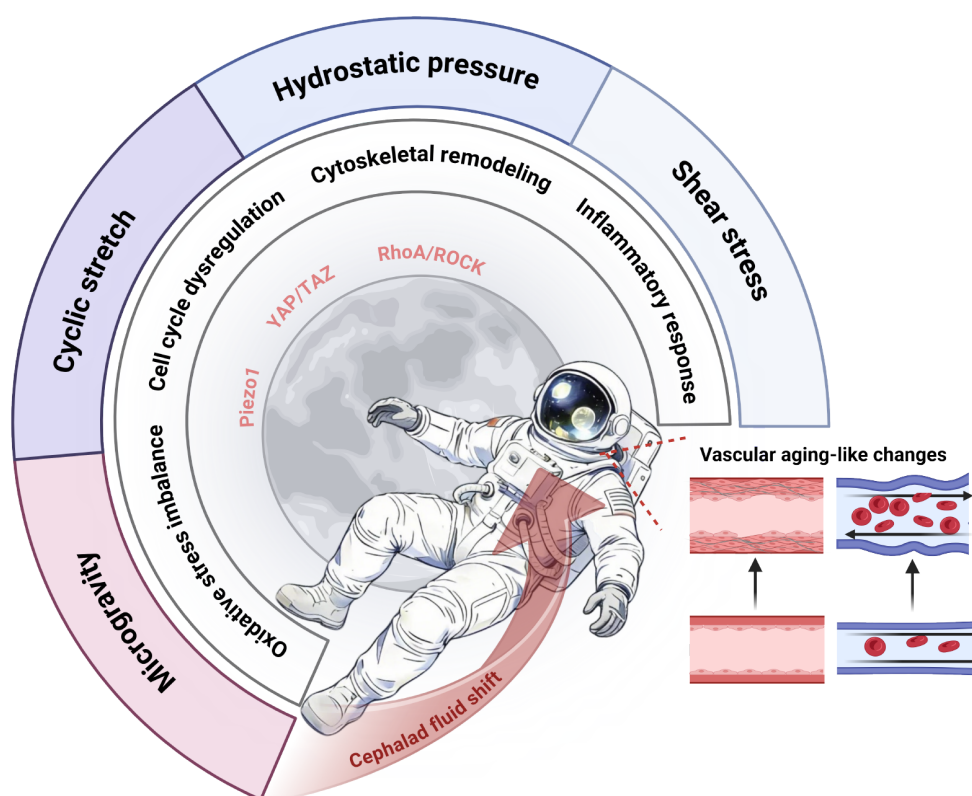
Abstract: With the advancement of long-duration space missions including lunar and Martian explorations, elucidating the mechanisms underlying microgravity-induced vascular aging-like changes is crucial for safeguarding astronaut health and providing insights into the management of terrestrial age-related vascular diseases. This review synthesizes evidence regarding the characteristics, mechano-biological pathways, and clinical implications of accelerated vascular aging associated with long-term spaceflight, aiming to identify novel therapeutic targets for both astronaut health protection and ground-based clinical practice. The core trigger of microgravity-related vascular perturbations is the "cephalad fluid shift", which refers to the translocation of approximately 2 L of fluid from the lower to the upper body and drastically alters key biomechanical forces—shear stress, cyclic mechanical stretch, and hydrostatic pressure—acting on blood vessels. Clinical data demonstrate that 6-month spaceflight induces vascular aging equivalent to 10~20 years on Earth, characterized by increased carotid intima-media thickness, decreased vascular compliance, accelerated pulse wave velocity, and jugular venous blood flow stasis in 55% of International Space Station astronauts. Animal and *in vitro* models have confirmed vascular stiffening, fibrosis, and elevated senescence-associated markers. Vascular endothelial cells lose spindle-shaped alignment, develop organelle damage, exhibit reduced nitric oxide synthesis and disrupted tight

收稿日期: 2026-01-21; 修回日期: 2026-03-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(32571324, 32471184); 载人空间站工程空间科学与应用项目(KJZ-YY-NSM0614); 科技部国家重点研发计划(2023YFA1801200); 教育部基础学科和交叉学科突破计划(JYB2025XDXM605)

*通信作者: E-mail: jiali816@fmmu.edu.cn

junctions; vascular smooth muscle cells (VSMCs) transdifferentiate from contractile to synthetic phenotypes with downregulated α -smooth muscle actin (α -SMA) and upregulated osteopontin (OPN), accompanied by abnormal extracellular matrix deposition. Mechanistically, biomechanical alterations are sensed by Piezo1 channels, G protein-coupled receptors (GPCRs), and integrins, which activate downstream signaling cascades. Shear stress redistribution, with increased time-averaged wall shear stress (TAWSS) in the upper body and decreased TAWSS in the lower body, induces cytoskeletal remodeling of vascular endothelial cells, inhibits endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activity, and activates nuclear factor- κ B (NF- κ B), thereby promoting inflammatory responses. Elevated cyclic stretch drives VSMCs phenotypic switching through the RhoA/ROCK and YAP/TAZ signaling pathways. Loss of hydrostatic pressure gradients impairs vascular permeability via Piezo1-dependent mechanisms. Microgravity also directly induces oxidative stress characterized by excessive mitochondrial reactive oxygen species (ROS) production, cell cycle arrest associated with dysregulated Cyclin B1 and the p53-p21 pathway, cytoskeletal reorganization, and persistent epigenetic modifications, which further exacerbate cellular senescence. Sex-specific hemodynamic differences such as a more pronounced reduction in lower limb shear stress in males add additional complexity to these pathological processes. Current challenges include inadequate ground-based simulation models, small sample sizes, insufficient data on female astronauts, and underdeveloped real-time in-flight monitoring technologies. Proposed strategies include: (1) multimodal monitoring integrated portable ultrasound and biosensors with artificial intelligence (AI) for early warning of vascular dysfunction; (2) personalized interventions including "exercise-mimetic pills" leveraging multi-omics technologies and digital twin models; (3) strengthened interdisciplinary collaboration and international sharing of spaceflight-related data. This review highlights the dysregulation of mechano-biological signaling as the central driver of microgravity-induced vascular aging. Space-based research provides valuable insights into the pathogenesis of terrestrial vascular diseases such as hypertensive vascular injury and atherosclerosis, with mechanosensitive pathways including Piezo1 and YAP/TAZ emerging as promising therapeutic targets. Future research should prioritize longitudinal follow-up of astronauts and the refinement of ground-based simulation models to ensure the safety of long-duration space missions and advance global vascular healthcare.



Key words: long-term spaceflight; microgravity; vascular aging

在生理状态下,血管主要受到由血压和血流脉动产生的剪切应力、周期性牵拉和静水压力的影响^[1]。在微重力环境下,体液头向分布(约2 L体液从下半身转移至上半身)是导致血管力学刺激改变的核心诱因,其通过影响血流分布、血压及血管跨壁

压,使不同部位血管的剪切应力、周期性牵拉、静水压发生显著变化,血管出现区域性重构^[2]。本文总结了在微重力环境中,力学变化通过Piezo1、YAP/TAZ、RhoA/ROCK等力敏感通路,调控血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VECs)与血管平滑肌细

胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)的表型转换、细胞骨架重构、氧化应激失衡、细胞周期紊乱及表观遗传修饰的核心机制,梳理了微重力加速血管僵硬增加、内-中膜增厚、纤维化及血栓形成风险升高等衰老样表型的相关证据,对尚存在的问题与挑战进行探讨,提出了新的解决策略。

1 微重力环境加速血管衰老样变化

2016年,加拿大Hughson团队联合多国航天局对国际空间站8名宇航员的监测发现,仅6个月的太空飞行导致颈动脉扩张系数降低、 β -僵硬指数升高且脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)显著增加,提示血管僵硬增加,其程度相当于地面10~20年的血管增龄变化^[3]。2019年NASA双胞胎研究显示,太空飞行早期宇航员即出现颈动脉扩张和颈动脉内-中膜厚度(intima-media thickness, IMT)显著增加,这些变化贯穿整个飞行任务,且返回地球后4天IMT仍未恢复至基线水平^[4]。我们团队利用尾部悬吊构建的大鼠和小鼠模拟微重力模型发现,长期模拟微重力环境导致颈动脉IMT、PWV以及纤维化显著增加,同时血管细胞的衰老标志物表达水平升高^[5]。不仅如此,模拟微重力还会导致血管收缩舒张功能下降与内皮屏障功能障碍^[6,7]。这些结果提示长期微重力环境加速颈动脉衰老样变化^[8](表1)。

微重力环境不仅影响动脉健康,还会造成颈静脉血流瘀滞、静脉扩张等,增加血栓形成风险。2019年多国联合进行了一项队列研究,通过对11名国际空间站宇航员开展飞行前、飞行中(第50天、第150天)及飞行后(着陆当天、着陆后7天)的纵向超声影像学追踪,系统评估微重力环境对颈内静脉血流动力学及血栓形成风险的影响。其中,6名宇航员出现了不同程度的颈部血流瘀滞或反向血流,并有1名宇

航员形成了无症状性颈静脉血栓^[10]。2021年,NASA联合法国图尔大学报告了14名航天员平均在轨210天的血流变化(颈静脉体积增加43%~46%,门静脉面积增加51%~59%,中脑静脉血流速度提高115%),而在轨应用下体负压(LBNP, -25 mmHg, 30 min)能明显减轻上述改变,提示通过力学干预有望逆转上述不良效应^[11]。重力刺激缺失是导致静脉血流瘀滞、血管扩张、血栓形成风险升高的主要原因,且通过下体负压这种力学补偿可有效干预病理进程,提示可为地面长期制动、术后卧床等人群设计倾斜床训练、负压康复设备,及开展康复运动降低血栓形成风险。

2 微重力对血管细胞的直接作用

VECs和VSMCs是维持血管结构和功能稳定的关键细胞类型。目前研究表明,微重力对血管细胞的直接作用与细胞骨架重构、胞内氧化应激失衡、表观遗传修饰密切相关^[5,12,13]。2018年,中国科学院力学研究所将EA.hy926内皮细胞搭载SJ-10返回式科学卫星进行3天和10天培养,发现空间微重力会诱导肌动蛋白丝和微管解聚、波形蛋白(vimentin)积累,抑制胶原蛋白I和纤连蛋白沉积^[14]。Vimentin及Rho家族蛋白等细胞骨架相关蛋白的表达与定位也发生显著改变,影响了细胞的支撑与信号转导功能^[15,16]。这种细胞骨架的解聚与重组会进一步改变细胞形态,削弱其对外界力学信号的感知与响应能力,最终干扰细胞的正常功能与信号传递。2024年,Scotti等^[17]研究国际空间站中培养了3天的人类主动脉平滑肌细胞发现,VSMCs在微重力环境下从收缩表型向合成表型转分化,其特征为收缩标志物如 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、平滑肌球蛋白重链系统性下调,同时伴随合成表型相关蛋白骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的

表1 长期航天飞行导致的血管衰老样改变与自然衰老的比较
Table 1 Comparison of long-term spaceflight induced aging-like change and natural aging

	长期航天飞行	自然衰老	参考文献
影响部位	局部适应性改变,心平面以上血管变化较为明显	全身退行性病变	[2]
进展速度	较快、非线性	缓慢、线性	[3]
结构改变	动脉IMT增加、血管壁纤维化、上半身静脉扩张	IMT增加、斑块形成、血管壁纤维化、静脉扩张	[4,5,9-11]
功能改变	僵硬指数和PWV短期内显著升高、收缩舒张与内皮屏障功能障碍、颈静脉血流淤滞	僵硬指数和PWV持续升高、收缩舒张调节失衡、内皮功能障碍、修复再生能力下降	[3,5-7,10]
可逆性	返回地面后大多可恢复	持续进展,难以逆转	[2,8]

IMT: intima-media thicknes(内-中膜厚度);PWV: pulse wave velocity(脉搏波传导速度)

表达上调。这与衰老VSMCs由正常的收缩表型向合成表型转变相似,衰老VSMCs分泌大量细胞外基质蛋白,导致胶原和弹性蛋白的异常沉积,促进血管壁僵硬和纤维化^[18]。除此之外,合成表型VSMCs释放的促炎因子会诱导弹性纤维断裂和血管钙化,进一步加剧血管硬化^[19]。

微重力造成线粒体功能障碍,扰乱细胞内的氧化还原平衡,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)过度生成,这是微重力诱发血管细胞衰老的重要原因。在模拟微重力环境下,均观察到包含血管内皮和平滑肌等多种细胞的线粒体功能受损,电子传递链效率降低,电子泄漏增多进而促使ROS水平上升;并有研究表明空间微重力引发的ROS增加主要来自线粒体呼吸链的提前电子泄漏^[20]。由此产生的氧化应激和线粒体功能障碍会干扰细胞的能量代谢与存活,并且大量积累的ROS可进一步引发脂质过氧化和蛋白质氧化,损伤细胞膜脂质,破坏膜稳定性并且还可能通过激活损伤相关分子模式(DAMPs)、炎症小体和炎症细胞来引发炎症,而氧化应激和炎症是细胞衰老的诱因^[21,22]。

过量的ROS作为关键信号分子,能够通过激活如p53-p21通路诱导细胞周期停滞,从而抑制增殖并推动细胞衰老^[23]。Okada、Ungvari等研究团队验证了在心肌和VSMCs中氧化应激能激活转录因子NF- κ B,促进IL-6、TNF- α 等炎症因子的表达,形成慢性低度炎症环境^[24,25]。这种炎症状态不仅加重氧化损伤,还会促使细胞表型转变并分泌衰老相关分泌表型(SASP)因子,加速衰老进程。此外,氧化应激触发的DNA损伤反应会导致端粒加速缩短、DNA修复系统超载以及基因组稳定性下降,共同迫使细胞进入衰老状态^[26]。

除此之外,欧洲空间局ESA SPHINX项目期间,通过国际空间站培养人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)160 h后发现,微重力环境通过硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)过表达和线粒体功能障碍共同触发HUVECs的氧化应激,导致DNA损伤并激活p53信号通路,促进细胞衰老。2022年,孙喜庆团队通过2D细胞回转仪发现,模拟微重力12 h后HUVECs发生PINK1依赖的线粒体自噬,具体机制为蛋白质稳态失衡引发内质网应激,促进Ca²⁺经IP₃R通道从内质网转移至线粒体,导致线粒体Ca²⁺超载、膜电位下降及分

裂,进而激活PINK1-Parkin通路介导的线粒体自噬^[7]。钙平衡的破坏也是导致细胞衰老的重要原因^[27]。微重力环境还可通过诱发全身性胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱、慢性低度炎症及氧化应激增强,直接影响血管细胞的代谢稳态与功能调控,造成VECs代谢异常、血管弹性下降与微血管重塑障碍^[28]。

3 空间环境中血流剪切应力的区域差异性变化

2024年,Caddy等^[29]构建了从心脏到眼部的特异性三维连续动脉网络模型,通过流体动力学计算模拟地球重力直立状态与模拟微重力状态下的脉动血流。基于该模型研究发现模拟微重力环境下,人体上半身血管的平均壁面剪切应力(time-averaged wall shear stress, TAWSS)增加,而下半身则表现为TAWSS降低,振荡剪切指数(oscillatory shear index, OSI)的变化则相反。这种剪切应力的重新分配反映了血流向上半身的集中趋势,而下肢血流和剪切应力明显降低^[29]。

2022年,相关研究进一步揭示了性别和解剖结构的影响,Rabineau等^[30]在头低位卧床研究中发现,男性与女性血流动力学响应存在差异。男性受试者下肢WSS显著降低且血流停留时间增加,女性则表现出相对稳定的剪切应力水平,这表明微重力条件下血流动力学紊乱可能加剧血管病理风险,且性别可能是影响微重力下血管适应性的重要因素^[30]。微重力下剪切应力的改变还与解剖结构有关,Sucosky等^[31]基于16个由超声图像重建的个体化颈动脉分叉几何模型,采用计算流体动力学模拟分析了微重力与正常重力环境下的血流动力学参数差异,结果显示微重力可显著改变颈动脉分叉的血流环境:所有模型中血流淤滞指数升高21%、WSS降低22%~23%、相对停留时间延长16%~26%,且多数模型能维持WSS单向性,但在2个特异性解剖结构中,微重力导致颈外动脉壁凸面区域WSS双向性增加。这说明在特定解剖结构下,微重力引起的剪切应力变化也会有所不同,产生的局部涡流扰乱了正常生理状态,加速血管病变的发生^[31]。

剪切应力的异常变化会直接损伤血管细胞结构与功能。2019年,Zambuzzi团队发现,相比于生理性剪切应力组(10~40 dyn/cm²),静态对照组HUVECs的一氧化氮合酶(eNOS)表达降低、一氧化氮生成减少,血管的舒张功能削弱;此外,低水平剪切应力(静

脉剪切应力生理值为 $1\sim 6\text{ dyn/cm}^2$)通过血管紧张素II型受体AT1R-eNOS-NO通路增加HUVECs胞内ROS的产生,促进氧化应激,而高剪切应力会诱发HUVECs细胞炎症^[32]。2020年,Bureau团队基于血管芯片模型的研究证实,仅1 h的剪切应力的降低(4 dyn/cm^2 降至 0.8 dyn/cm^2)可直接诱导HUVECs骨架发生重构,其具体表现为应力纤维数量减少、肌动蛋白向细胞边缘聚集^[33]。Zhao等^[34]通过3D细胞回转模拟微重力效应发现,经过3天回转脉络膜血管内皮细胞(choroidal vascular endothelial cells,CVECs)形态由沿着流体方向整齐排列的纺锤形变为小而圆的异常形态,线粒体和内质网等关键细胞器发生严重损伤,其表现为线粒体肿胀、嵴断裂空泡化,以及内质网扩张;同时,细胞核出现染色质固缩、核膜内陷,部分细胞出现核碎裂等典型的凋亡形态特征,且细胞间的紧密连接结构也遭到破坏,对血流剪切应力感知减弱^[34]。

综上,剪切应力过低引起的氧化应激抑或过高引发的炎症反应,可导致NF- κ B信号通路的激活,释放炎症因子,增加ROS的生成,造成DNA损伤,导致细胞端粒缩短和p21上调,干扰细胞周期,诱导细胞进入不可逆的衰老状态^[35,36]。YAP/TAZ是剪切应力的关键机械转导因子,剪切应力通过整合素-黏着斑激酶(FAK)-Rho GTP酶通路,调控肌动蛋白细胞骨架的聚合与收缩,进而控制YAP/TAZ的核质穿梭。单向稳定剪切应力能够抑制YAP/TAZ核定位,使其滞留于胞质,减少内皮细胞增殖,抑制单核细胞黏附相关因子表达,从而维持血管内皮完整性^[37]。在微重力环境中,血流剪切应力的改变可能会导致YAP/TAZ的过度激活,造成内皮细胞损伤。

2025年,Donato团队研究表明剪切应力通过调控VECs与VSMCs的DNA损伤与端粒功能影响衰老进程:当剪切应力呈现线性均匀的层流状态时,可减少血管细胞氧化应激相关损伤,抑制DNA损伤反应和端粒功能障碍,尤其对主动脉弓主支、胸主动脉等非动脉粥样硬化易感区的VECs起到延缓衰老的保护作用;而当剪切应力变为不规则紊乱的扰动状态时,会增加线粒体ROS产生,加剧DNA损伤和端粒相关损伤焦点形成,加速主动脉弓小支等动脉粥样硬化易感区的血管细胞衰老^[38]。我们团队利用3D细胞回转仪和微流控血管芯片技术发现,模拟微重

力导致HUVECs与VSMCs衰老标志分子增多,加速血管细胞衰老;而生理性流体剪切力可延缓血管细胞的衰老^[39]。综上所述,剪切应力可影响VECs的氧化还原状态、NO生成、屏障功能以及端粒功能,进而在调节血管功能和血管衰老中发挥重要作用^[40,41]。然而,国内外尚无系统研究空间环境中上述剪切应力的变化如何影响不同部位血管的结构和功能的报道。

4 空间环境中血管周期性牵拉的变化

周期性牵拉是心脏搏动引发的脉动血流作用于血管壁产生的以圆周方向为主,随心动周期交替出现扩张与弹性回缩的周期性机械牵拉力,是血管壁受到的核心机械力之一。在不同级别的血管中,牵拉幅度存在显著差异,主动脉的环向牵拉幅度可达10%~15%,小动脉的环向牵拉幅度则为5%~10%^[40]。

持续性的高机械牵拉刺激可诱导VSMCs从收缩型向合成型转换,进一步促进VSMCs的异常增殖及细胞外基质的过度沉积,最终导致血管重塑,僵硬度过高^[42-44]。我们团队通过尾部悬吊大鼠和小鼠以模拟微重力导致的体液头向分布效应,发现模拟微重力导致的颈动脉牵拉力变化可诱导Piezo1的过度激活,促进VSMCs的表型转换和颈动脉衰老样变化,提示力学生物学耦合机制在其中的关键作用^[5]。2024年,Luu等^[45]通过超声镊子微机械系统、力瞬时频谱分析及转录组学等技术发现Piezo1离子通道活性过度增加引发细胞内钙信号异常,异常持续的 Ca^{2+} 信号一方面抑制收缩相关基因(*ACTA2*、*MYH11*)表达、上调*ACTG2*、*COL1A*等基因表达,导致 α -SMA/ γ -SMA比值降低,细胞骨架从有序束状变为弥散无序,VSMCs从收缩表型转换为合成表型,机械感知和收缩功能受损;另一方面激活NF- κ B炎症通路和p16、p21、p53等衰老相关基因,促进MMP3、TNF- α 等炎症因子释放,引发细胞周期阻滞和旁分泌衰老放大效应,最终加剧VSMCs衰老和血管整体僵硬度过高^[45]。2025年,Trache团队提出适当的机械刺激能够促进肌动蛋白纤维和细胞外基质的整合,延缓衰老VSMCs的表型改变,改善其收缩功能^[46]。这提示在空间站中可通过模拟生理性机械刺激来缓解微重力造成的细胞衰老,如特定强度的运动和振动刺激等。

生理范围牵拉(常见为10%)可抑制VSMCs增

殖,并通过阻断细胞周期、上调ACE2表达减少其迁移;病理性高拉伸状态如高血压,则通过激活PI3K/Akt、MAPK等通路,显著促进VSMCs增殖与迁移,加剧血管壁增厚与细胞衰老^[40]。生理状态下的机械拉伸通过调控基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的活性和平衡胶原蛋白的合成降解,维持血管壁的结构稳定。而血管壁长期处于高牵拉状态可诱导HIF-1 α 、HIF-2 α 及MMP-2、MMP-9的表达水平升高,进而引起胶原蛋白类型比例失衡,使血管壁弹性丧失和异常扩张,导致血管衰老样改变^[47]。

RhoA/ROCK在细胞响应牵拉力过程中有着重要作用。Chiquet等^[48]发现牵拉力通过整合素传递信号,激活成纤维细胞中的RhoA/ROCK通路,促进肌动蛋白应力纤维组装与收缩,进而诱导Tenascin-C等细胞外基质基因的快速转录表达,而过度牵拉则可能因RhoA/ROCK通路过度激活导致Tenascin-C持续高表达,这可能是微重力下航天员颈动脉僵硬升高的原因之一。同样,2025年Schaumann等^[49]发现牵拉力的改变通过RhoA/ROCK信号通路介导细胞骨架重构及细胞迁移能力调节;此外,YAP/TAZ作为经典的机械敏感性转录调控因子,其核定位及活化水平的改变可进一步调控VCMCs的表型、细胞周期、炎症反应等;较高的机械牵拉力作用于VSMCs 24 h后(拉伸幅度从0%增加至13%,频率0.5 Hz),YAP的磷酸化水平显著降低,而总YAP/TAZ蛋白表达量明显升高。磷酸化的YAP通常被滞留于细胞质中,去磷酸化后YAP/TAZ会进入细胞核发挥转录激活功能,这表明机械牵拉力直接促进YAP/TAZ的激活与核定位,较高的牵拉力可显著上调TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8,并促使VSMCs由收缩型向合成型转换^[42,50]。

5 空间环境下流体静水压降低对血管的影响

微重力环境显著影响人体内的体液分布,导致体液向头部和胸部重新分布,血液回流增加,进而引起血管内静水压的变化。地球上的重力作用形成了头足方向上的静水压梯度,维持着血液在体内的正常分布。而在微重力状态下,这一梯度消失,导致头部血液聚集,形成“头向液体转移”现象^[51]。2021年,Gadda团队通过改进的1D-0D血流动力学数学模型,模拟短期微重力暴露和体位变化(仰卧、直立、头

低位倾斜、微重力)对人体头颈部血流动力学的影响^[52]。在地球重力环境中,从基准状态仰卧位向直立位转换时,重力介导血液向躯体下方转移,导致头颈部血管静水压降低,动脉血压、颅内压(intracranial pressure, ICP)及中心静脉压(central venous pressure, CVP)分别下降30.0 mmHg、7.1 mmHg、1.7 mmHg;而向头低位倾斜转换时,血液向头颈部汇聚,静水压升高,动脉血压模拟值从100.8 mmHg升至106.0 mmHg, ICP从9.5 mmHg轻微升至10.5 mmHg。微重力环境下,失重效应消除了重力对血液分布的调控作用,静水压梯度趋近于零,其水平既低于直立位,亦略低于地球环境下的仰卧位,表现为ICP降至8.3 mmHg、CVP轻微下降7.6%,且无体位相关的静水压显著波动,整体处于稳定的较低水平^[52]。

2025年,Eddington实验室研究发现静水压的改变会诱导内皮细胞骨架的重组,他们进一步探究了10~150 mmHg范围内不同静态流体静压力对HUVECs的影响,结果显示生理静水压(10、20 mmHg)下,F-肌动蛋白形成与细胞长轴高度对齐的平行应力纤维,分布于整个细胞质,有序性参数S值最高达0.95,且与VE-钙黏蛋白形成富集突起结构以强化细胞间连接;随着压力升高至中等水平(50、75 mmHg),F-肌动蛋白的平行排列程度逐渐减弱,有序性下降;超生理高压(100、150 mmHg)时,其有序性进一步降低(150 mmHg时S值为0.68),排列趋于松散;而在常压对照组中,F-肌动蛋白呈随机取向且主要集中在细胞边缘,S值仅为0.45,未形成全细胞范围的平行应力纤维,这种重组还与细胞形态(伸长、面积增大)、核形态细微调整及细胞连接稳定性密切协同^[53]。然而,在真实微重力环境中,较低的静水压会对血管尤其是血管内皮细胞产生何种作用,是否会诱发动脉血管结构重塑、加速血管细胞衰老,目前尚不明确。

6 微重力/模拟微重力影响细胞的其他机制

2025年,美国加州大学Jamieson团队揭示了太空飞行诱导造血干祖细胞(HSPCs)出现加速衰老的关键标志,这也是首次通过宇航员样本分析揭示微重力加速细胞衰老的直接证据^[54]。研究通过对9名宇航员三次国际空间站任务(10天、21天、20天)前后及期间的血液样本开展造血干祖细胞功能组织多组学衰老与韧性(HSPC-FOMA-R)分析,发现其细胞

周期紊乱,具体表现为G₁期减少和S期增加,其中在21天的Ax-3任务中,这种G₁期向S期的转变最为显著,提示长时间太空飞行可能破坏HSPCs的休眠状态,短期内的频繁增殖导致细胞更新潜能耗竭,增加复制错误风险,这可能是微重力环境加速细胞衰老的原因之一^[54]。

2026年最新的一项研究表明,太空飞行会导致细胞周期受阻,Khabar团队通过对THP-1细胞(国际空间站中培养48 h)的研究发现,THP-1细胞的118个细胞周期相关基因表达水平平均降低近一半($P<0.0001$)^[55]。核心调控因子E2F家族及其靶基因显著下调,直接抑制了细胞G₂-M期转换,并且细胞周期抑制基因*CDKN1A*(p21)单独上调,进一步阻滞细胞周期进程,导致细胞分裂能力下降^[55]。2019年,Sun等^[56]通过2D细胞回转仪模拟微重力效应48 h后发现,在原代小鼠成骨细胞内,Cyclin B1细胞周期蛋白表达降低导致细胞周期停滞于G₂期,进而抑制了细胞增殖;2021年,Ho等^[57]使用3D细胞回转仪进行研究,也证实了这一结果。除此之外,微重力诱导的DNA损伤还会激活ATM/ATR信号通路,启动DNA损伤应答,介导细胞周期阻滞与衰老。此时,细胞周期抑制因子p21和p16表达会上调以应对微重力压力,这导致细胞周期停滞,细胞无法顺利进入S期或M期^[58]。尽管不同研究提出了多种可能的具体机制,但均提示微重力环境会影响细胞周期,甚至导致细胞周期阻滞,这种停滞能够直接削弱血管细胞的增殖能力,限制VECs和VSMCs的修复与再生,最终导致血管结构与功能退化。长期的周期阻滞会诱导血管细胞进入衰老状态并伴随SASP的形成,而SASP因子分泌的多种促炎介质可激活局部炎症反应,使血管微环境恶化,加剧血管壁纤维化与僵硬^[59,60]。

微重力环境下细胞所受机械载荷显著改变,这种变化能够改变血管细胞的表观遗传状态,对DNA甲基化和组蛋白修饰有着显著影响。2025年,Fullstone等^[61]研究发现宇航员在约6个月的长期航天飞行后,CD4⁺和CD8⁺ T细胞中组蛋白H3K27ac的修饰发生显著变化,这表明染色质的可及性和基因调控机制被重塑,其与免疫应答、基因调控和细胞适应等过程相关;且这些组蛋白修饰改变具有长期表观遗传效应,部分在返回地面50天后持续存在^[61]。2025年,暴军香团队通过2D细胞回转仪和尾吊大鼠

模型发现,SREBP1介导的脂肪代谢通过表观遗传重塑促进VSMCs的去分化和衰老。SREBP1通过上调Ac-CoA池增加组蛋白乙酰化,重塑染色质可及性(抑制SRF/myocardin复合物结合收缩基因的CArG盒,同时开放衰老基因的染色质区域),最终促进VSMCs去分化和衰老^[62]。此外,在微重力条件下神经系统发育和细胞凋亡相关基因的甲基化模式也表现出动态变化且部分甲基化的改变具有持久性^[63]。这些表观遗传调控不仅影响基因表达,还通过调节细胞周期、代谢和存活相关通路,参与血管细胞对微重力的适应反应^[64]。在微重力环境下,氧化应激、细胞周期调控紊乱、细胞骨架重构及表观遗传修饰等多因素共同导致细胞衰老(图1)。

7 问题与解决策略

微重力环境下,血管系统经历的力学信号变化通过激活Piezo1、YAP/TAZ等力敏感分子通路,触发血管内皮功能障碍、平滑肌表型转换及细胞外基质重塑,最终导致血管衰老样改变。这一过程不仅涉及单一力学因素的独立作用,更与氧化应激、炎症反应及能量代谢失衡等多因素形成复杂调控网络。在NASA双胞胎研究中,微重力环境还可引发血管细胞代谢的系统性改变:长期太空飞行会导致血管细胞外基质代谢重编程;细胞能量代谢由有氧氧化向无氧糖酵解偏移,乳酸/丙酮酸比值上升;同时,血浆载脂蛋白B/载脂蛋白A1比值升高,脂质代谢向促动脉粥样硬化方向转变,且血管局部炎症与氧化应激通路被激活,共同构成微重力下血管细胞代谢紊乱的核心表型,返回地面后可部分恢复,但仍存在长期潜在心血管风险,其动态演变规律及远期效应尚未完全阐明^[4]。

当前研究多聚焦于地面环境下的血管衰老机制,针对航天员血管健康的维护以及药物在微重力环境下药代动力学如何变化还未明确;同时,地面模拟模型与真实空间环境存在差异、女性航天员数据不足、在轨实时监测技术有限等问题,仍制约着航天医学基础研究与转化应用。未来需构建“微重力环境下的力学适配型”干预体系,结合空间站生物力学监测平台,整合脉搏波传导速度、增强指数及血液生化指标等多维度标志物,开发适用于微重力环境的血管衰老预测模型,实现航天员心血管风险评估的精准化,为制定基于个体力学特征的精准防护策略奠定基础。

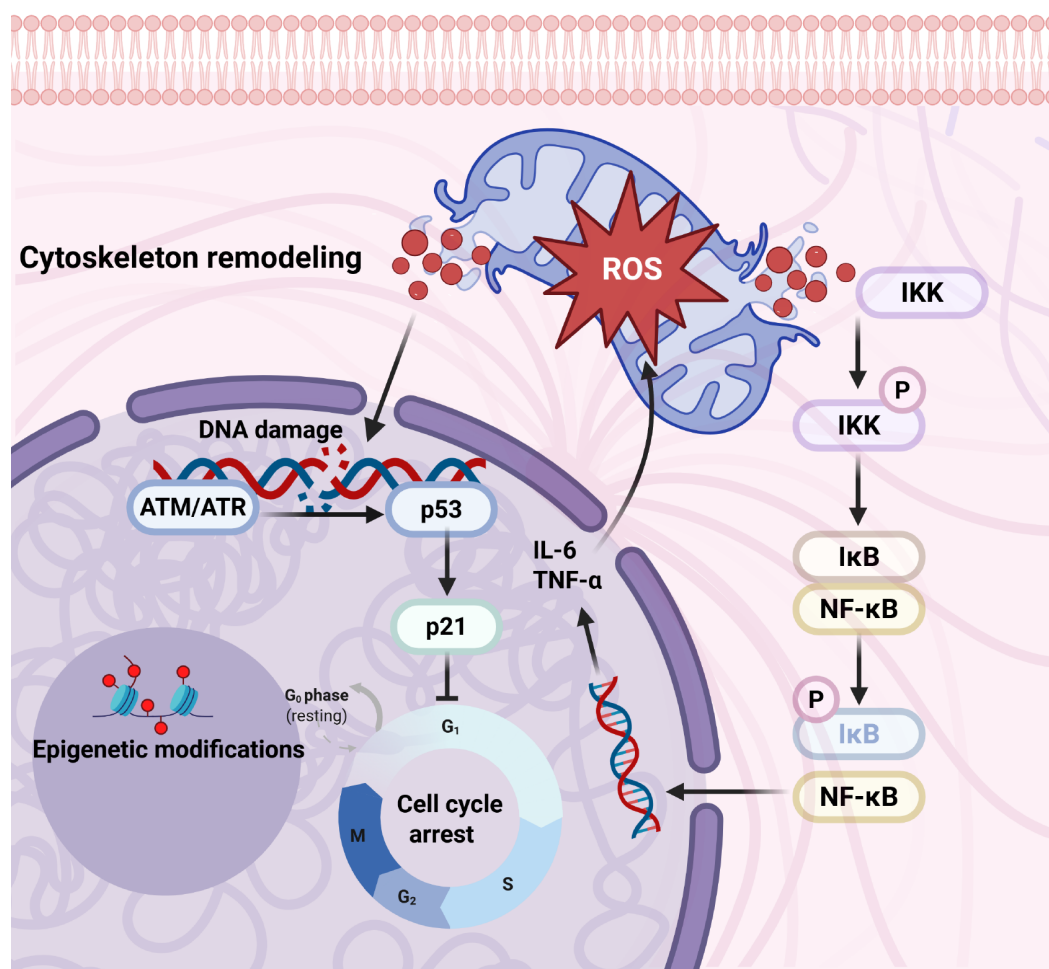


图1 微重力加速血管细胞衰老的关键信号通路

微重力通过诱导细胞氧化应激、周期调控紊乱、骨架重构及表观遗传修饰改变等多机制协同加速血管细胞的衰老。

Figure 1 Key signaling pathways of microgravity-accelerated vascular cell senescence

Microgravity accelerates vascular cell senescence through the synergistic action of multiple mechanisms, including oxidative stress, disruption of cell cycle regulation, cytoskeletal remodeling, and epigenetic modifications.

运动是一种安全、无创、可个体化实施的干预策略,能够调节血流剪切力、周期性牵拉与静水压梯度,延缓内皮功能障碍、平滑肌表型转化、胞外基质重塑与动脉僵硬增加,其作用贯穿细胞衰老、线粒体稳态、氧化应激、炎症调控与表观遗传修饰等关键环节^[2,9]。更重要的是,运动能够诱导骨骼肌、血管内皮、脂肪等多组织分泌运动因子,如鸢尾素、MOTS-c以及各类环状RNA、miRNA与代谢小分子等发挥抗衰老作用^[65]。不仅如此,力学微环境失衡也是高血压、动脉粥样硬化的共性始动因素,开展微重力环境下的血管研究不仅为载人登月、深空探测任务提供健康保障依据,还可为推动基于血流动力学调控的新型治疗策略的研发,为地面老年血管退行性疾病的机制解析与干预创新开辟跨维度研究范式。

参考文献

- [1] 张红萍, 赵川榕, 王贵学. 血管生物力学与力学生物学研究进展. 医用生物力学, 2024, 39: 17–23.
Zhang H, Zhao C, Wang X. Advances in vascular biomechanics and mechanobiology. Journal of Medical Biomechanics, 2024, 39: 17–23.
- [2] 邢文娟, 邢长洋, 凌树宽, 等. 长期航天飞行心血管保护: 问题与挑战. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 190–203.
Xing W, Xing C, Ling S, et al. Cardiovascular protection in long-term spaceflight: current understanding and challenges. Scientia Sinica Vitae, 2022, 52: 190–203.
- [3] Hughson RL, Robertson AD, Arbeille P, et al. Increased postflight carotid artery stiffness and inflight insulin resistance resulting from 6-mo spaceflight in male and female astronauts. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016 310: H628–38.

- [4] 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.
- [5] Zhang J, Wang X, Fu Z, et al. Long-term simulated microgravity fosters carotid aging-like changes via Piezo1. *Cardiovasc Res*, 2024, 120: 548–59.
- [6] Han H, Jia H, Wang Y, et al. Cardiovascular adaptations and pathological changes induced by spaceflight: from cellular mechanisms to organ-level impacts. *Mil Med Res*, 2024 11: 68.
- [7] Li C, Pan Y, Tan Y, et al. Pink1-dependent mitophagy reduced endothelial hyperpermeability and cell migration capacity under simulated microgravity. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 896014.
- [8] Zhang Z, Xing W, Wu G, et al. Physical exercise protects cardiovascular fitness in long-term spaceflight: what have we learned? *Sci China Life Sci*, 2026, 69: 1472–88.
- [9] Feng Z, Xing Y, Yi W, et al. Exercise as elixir to combat cardiovascular ageing. *Ageing Res Rev*, 2025, 111: 102848.
- [10] Marshall-Goebel K, Laurie SS, Alferova IV, et al. Assessment of jugular venous blood flow stasis and thrombosis during spaceflight. *JAMA Netw Open*, 2019, 2: e1915011.
- [11] Arbeille P, Zuj KA, Macias BR, et al. Lower body negative pressure reduces jugular and portal vein volumes and counteracts the elevation of middle cerebral vein velocity during long-duration spaceflight. *J Appl Physiol* (1985), 2021, 131: 1080–7.
- [12] 李程飞. 回转模拟失重通过激活自噬影响血管内皮细胞功能的相关机制研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2017. Li C. The mechanism of autophagy activation and its effects on the functional changes of endothelial cells induced by simulated microgravity[D]. Xi'an: Fourth Military Medical University, 2017.
- [13] Capri M, Conte M, Ciorca E, et al. Long-term human spaceflight and inflammaging: does it promote aging? *Ageing Res Rev*, 2023, 87: 101909.
- [14] Li N, Wang C, Sun S, et al. Microgravity-induced alterations of inflammation-related mechanotransduction in endothelial cells on board SJ-10 satellite. *Front Physiol*, 2018, 9: 1025.
- [15] Zhang C, Lü D, Zhang F, et al. Gravity-vector induces mechanical remodeling of rMSCs via combined substrate stiffness and orientation. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 9: 724101.
- [16] Lü D, Sun S, Zhang F, et al. Microgravity-induced hepatogenic differentiation of rBMSCs on board the SJ-10 satellite. *FASEB J*, 2019, 33: 4273–86.
- [17] Scotti MM, Wilson BK, Bubenik JL, et al. Spaceflight effects on human vascular smooth muscle cell phenotype and function. *NPJ Microgravity*, 2024, 10: 41.
- [18] Ribeiro-Silva JC, Nolasco P, Krieger JE, et al. Dynamic crosstalk between vascular smooth muscle cells and the aged extracellular matrix. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 10175.
- [19] Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, et al. Mechanisms of vascular aging. *Circ Res*, 2018, 123: 849–67.
- [20] Nguyen HP, Tran PH, Kim K, et al. The effects of real and simulated microgravity on cellular mitochondrial function. *NPJ Microgravity*, 2021, 7: 44.
- [21] Xu X, Pang Y, Fan X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10: 190.
- [22] Anani OA, Abel I, Olomukoro JO, et al. Insights to proteomics and metabolomics metal chelation in food crops. *J Proteins Proteom*, 2022, 13: 159–73.
- [23] Xia T, Yu J, Du M, et al. Vascular endothelial cell injury: causes, molecular mechanisms, and treatments. *MedComm* (2020), 2025, 6: e70057.
- [24] Tabata S, Matsuda K, Soeda S, et al. NFκB dynamics-dependent epigenetic changes modulate inflammatory gene expression and induce cellular senescence. *FEBS J*, 2024, 291: 4951–68.
- [25] Csiszar A, Sosnowska D, Wang M, et al. Age-associated proinflammatory secretory phenotype in vascular smooth muscle cells from the non-human primate *Macaca Mulatta*: reversal by resveratrol treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67: 811–20.
- [26] Borghini A, Cervelli T, Galli A, et al. DNA modifications in atherosclerosis: from the past to the future. *Atherosclerosis*, 2013, 230: 202–9.
- [27] Huang Y, Huang Z, Jia G, et al. L-theanine alleviates muscle oxidative damage by improving mitochondrial function, maintaining calcium homeostasis, and inhibiting ferroptosis. *J Nutr Biochem*, 2025, 149: 110182.
- [28] Strollo F, Gentile S, Pipicelli AMV, et al. Space flight-promoted insulin resistance as a possible disruptor of wound healing. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 868999.
- [29] Caddy HT, Kelsey LJ, Parker LP, et al. Modelling large scale artery haemodynamics from the heart to the eye in response to simulated microgravity. *NPJ Microgravity*, 2024, 10: 7.
- [30] Rabineau J, Issertine M, Hoffmann F, et al. Cardiovascular deconditioning and impact of artificial gravity during

- 60-day head-down bed rest-insights from 4D flow cardiac MRI. *Front Physiol*, 2022, 13: 944587.
- [31] Sucosky P, Kalaierasan VV, Quasebarth GB, et al. Atherogenic potential of microgravity hemodynamics in the carotid bifurcation: a numerical investigation. *NPJ Microgravity*, 2022, 8: 39.
- [32] Gomes AM, Pinto TS, Da Costa Fernandes CJ, et al. Wortmannin targeting phosphatidylinositol 3-kinase suppresses angiogenic factors in shear-stressed endothelial cells. *J Cell Physiol*, 2020, 235: 5256–69.
- [33] Inglebert M, Locatelli L, Tsvirkun D, et al. The effect of shear stress reduction on endothelial cells: a microfluidic study of the actin cytoskeleton. *Biomicrofluidics*, 2020, 14: 24115.
- [34] Zhao H, Shi Y, Qiu C, et al. Effects of simulated microgravity on ultrastructure and apoptosis of choroidal vascular endothelial cells. *Front Physiol*, 2020, 11: 577325.
- [35] Duscher AA, Vroom MM, Foster JS. Impact of modeled microgravity stress on innate immunity in a beneficial animal-microbe symbiosis. *Sci Rep*, 2024, 14: 2912.
- [36] Ya J, Bayraktutan U. Senolytics and senomorphics targeting p38MAPK/NF- κ B pathway protect endothelial cells from oxidative stress-mediated premature senescence. *Cells*, 2024, 13: 1292.
- [37] Panciera T, Azzolin L, Cordenonsi M, et al. Mechanobiology of YAP and TAZ in physiology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 758–70.
- [38] Lim J, Kim J, Abdeahad H, et al. Late-life aerobic exercise attenuates DNA damage and telomere dysfunction in non-atheroprone but not in atheroprone aortic regions. *Aging Cell*, 2025, 24: e70196.
- [39] Xu K, Wang X, Bai H, et al. A biosensory muvessel-gravity device for advancing vascular analysis in space medicine. *Biosens Bioelectron*, 2025, 268: 116923.
- [40] Liu S, Cai J, Chen Z. Vascular mechanical forces and vascular diseases. *J Adv Res*, 2026, 84: 657–73.
- [41] Cheng H, Zhong W, Wang L, et al. Effects of shear stress on vascular endothelial functions in atherosclerosis and potential therapeutic approaches. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114198.
- [42] Wang Y, Cao W, Cui J, et al. Arterial wall stress induces phenotypic switching of arterial smooth muscle cells in vascular remodeling by activating the YAP/TAZ signaling pathway. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51: 842–53.
- [43] O'Callaghan CJ, Williams B. Mechanical strain-induced extracellular matrix production by human vascular smooth muscle cells: role of TGF- β_1 . *Hypertension*, 2000, 36: 319–24.
- [44] Tang Y, Jia Y, Fan L, et al. MFN2 prevents neointimal hyperplasia in vein grafts via destabilizing PFK1. *Circ Res*, 2022, 130: e26–43.
- [45] Luu N, Bajpai A, Li R, et al. Aging-associated decline in vascular smooth muscle cell mechanosensation is mediated by Piezo1 channel. *Aging Cell*, 2024, 23: e14036.
- [46] Mohajeri A, Shin SY, Padgham S, et al. Mechanical signaling regulates vascular smooth muscle cell adaptation in aging. *Front Physiol*, 2025, 16: 1593886.
- [47] Saberianpour S, Modaghegh MHS, Rahimi H, et al. Role of mechanosignaling on pathology of varicose vein. *Biophys Rev*, 2021, 13: 139–45.
- [48] Chiquet M, Tunç-Civelek V, Sarasa-Renedo A. Gene regulation by mechanotransduction in fibroblasts. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2007, 32: 967–73.
- [49] Schaumann EN, Cho NH, Odom TW. Cellular responses to nanoscale topography mediated through the RhoA/ROCK pathway. *Small*, 2025, 21: e5685.
- [50] Dupont S, Morsut L, Aragona M, et al. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature*, 2011, 474: 179–83.
- [51] Marshall-Goebel K, Macias BR, Laurie SS, et al. Mechanical countermeasures to headward fluid shifts. *J Appl Physiol* (1985), 2021, 130: 1766–77.
- [52] Mohammadyari P, Gadda G, Taibi A. Modelling physiology of haemodynamic adaptation in short-term microgravity exposure and orthostatic stress on earth. *Sci Rep*, 2021, 11: 4672.
- [53] Venturini G, Sikligar A, De Campo G, et al. A systematic investigation of endothelial cell behavior under hydrostatic pressure. *Sci Rep*, 2025, 15: 34227.
- [54] Pham J, Nandi SP, Balaian L, et al. Space-associated stem cell hallmarks of aging and resilience in astronauts. *Cell Stem Cell*, 2025, 32: 1886–903.
- [55] Al-Ahmadi W, Barnawi R, Hitti EG, et al. Spaceflight alters molecular networks linked to diverse human diseases in a single cellular model. *Sci Adv*, 2026, 12: eadw7832.
- [56] Sun Z, Li Y, Wang H, et al. MiR-181c-5p mediates simulated microgravity-induced impaired osteoblast proliferation by promoting cell cycle arrested in the G₂ phase. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 3302–16.
- [57] 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. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 4550.
- [58] Singh R, Rajput M, Singh RP. Simulated microgravity triggers DNA damage and mitochondria-mediated

- apoptosis through ROS generation in human promyelocytic leukemic cells. *Mitochondrion*, 2021, 61: 114–24.
- [59] Venturini W, Olate-Briones A, Valenzuela C, et al. Platelet activation is triggered by factors secreted by senescent endothelial HMEC-1 cells *in vitro*. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3287.
- [60] Mahoney SA, Bloom SI, Seals DR, et al. Mechanisms of cellular senescence-induced vascular aging: evidence of senotherapeutic strategies. *J Cardiovasc Aging*, 2025, 5: 6.
- [61] Fullstone TL, Fischer LFJ, Bohmeier M, et al. Epigenomic profiling of immune cell subtypes reveals H3K27ac-marked stress signatures after long-duration spaceflight. *Sci Rep*, 2025, 15: 32445.
- [62] Li B, Zhou K, Yin A, et al. SREBP1-mediated lipogenesis promotes dedifferentiation and senescence of vascular smooth muscle cells through epigenetic remodeling. *Nat Commun*, 2025, 17: 835.
- [63] Ao X, Parisien M, Cata JP, et al. Longitudinal transcriptomic and epigenetic analysis of the blood in two astronauts. *Sci Rep*, 2025, 15: 27175.
- [64] Veliz AL, Mamoun L, Hughes L, et al. Transcriptomic effects on the mouse heart following 30 days on the international space station. *Biomolecules*, 2023, 13: 371.
- [65] 张星, 李嘉, 高峰. 运动裨益心血管健康: 从分子机制到临床应用. *中国科学: 生命科学*, 2022, 52: 174-89.
Zhang X, Li J, Gao F. Exercise benefits cardiovascular health: from molecular mechanisms to clinical implications. *Scientia Sinica Vitae*, 2022, 52: 174–89.