

纪依澜,赵德明,王菲,等. 模拟失重实验动物模型的建立与评价 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(1): 106-111.

Ji YL, Zhao DM, Wang F, et al. Establishment and evaluation of experimental animal models simulating weightlessness [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(1): 106-111.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.01.013

模拟失重实验动物模型的建立与评价

纪依澜¹,赵德明¹,王菲²,阚广捍²,吴斌²,杨利峰^{1*}

(1. 中国农业大学,动物医学院,北京 100193;2. 中国航天员科研训练中心,北京 100094)

【摘要】 随着航天技术不断发展,航天员太空飞行的时长不断增加。研究发现,航天失重环境可能会使航天员的生理和心理发生一定变化,对航天员的身体健康产生一些影响。为探究这些影响的机制并找出合理的对抗措施,使用实验动物建立模拟失重模型进行深入研究至关重要,选择与人体组织器官、生理机能和习性相似的实验动物建立模拟失重模型,能更好地帮助相关研究。失重模型应参照能否模拟出由于失重引起心血管骨骼、肌肉等主要系统的变化,来评估模拟失重模型是否成功建立。本文对现有的地面模拟失重动物模型建立和相关研究情况进行了概述,以期开展相关研究工作提供参考借鉴。

【关键词】 模拟失重;动物模型;评价

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 01-0106-06

Establishment and evaluation of experimental animal models simulating weightlessness

Ji Yilan¹, ZHAO Deming¹, WANG Fei², KAN Guanghan², WU Bin², YANG Lifeng^{1*}

(1. China Agricultural University, College of Veterinary Medicine, Beijing 100193, China. 2. China Astronaut Research and Training Center, Beijing 100094)

Corresponding author: YANG Lifeng. E-mail: yanglf@cau.edu.cn

【Abstract】 Since the first space flights, the number of hours astronauts spend flying in space has increased. Studies have found that the weightlessness of space causes physiological and psychological changes in astronauts that influence their physical health. To explore the mechanisms of these effects and to identify reasonable countermeasures, it is essential to establish effective experimental animal models for simulating weightlessness and conduct in-depth studies. A successful weightlessness simulation model should mimic the changes that occur to major systems in humans, such as cardiovascular, bone, and muscle, due to weightlessness. This paper provides an overview of the existing ground-based weightlessness simulation models and related research to provide a rational strategy for the evaluation of weightlessness simulation models.

【Keywords】 simulated weightlessness; animal model; evaluation

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

航天员在航天飞行时,身体多个系统结构和功能可能会发生变化,如血液头向转移、心血管系统

及骨骼肌肉发生的适应性变化等等。这些变化给航天员在航天飞行过程中甚至返回地面后的身体、

【基金项目】十四五国家重点研发计划(2021YFF0702402),航天医学基础与应用国家重点实验室基金(SMFA22B05),后勤科研项目基金(BZZ21C001)。

Funded by the National Key Research and Development Program of China (2021YFF0702402), State Key Laboratory of Space Medicine Fundamentals and Application(SMFA22B05), Logistics Research Project(BZZ21C001).

【作者简介】纪依澜(1997—),女,硕士研究生,研究方向:传染性海绵状脑病和兽医病理学。Email:sy20213050891@cau.edu.cn

【通信作者】杨利峰(1980—),女,教授,博士生导师,研究方向:基础兽医学。Email: yanglf@cau.edu.cn

心理健康状况可能带来一些影响,针对这些影响的机制进行深入研究以期探索出相应的对抗、治疗措施对航天医学发展至关重要。虽然地面模拟失重只能模拟出航天失重环境给动物带来的部分影响,但地面模拟失重研究与实际航天飞行相比较容易开展。不同实验动物的解剖结构、生活习性等各不相同,使用其建立模拟失重模型的方法也各不相同,模拟失重给动物机体带来的影响程度也不完全一致,故本文就现有主要的模拟失重模型建立方法及使用地面模拟失重实验进行后续研究的相关文章进行综述,以期模拟失重模型提供一定的评价标准。

1 模拟失重动物模型的建立

为研究航天失重环境给航天员心血管系统、骨骼和肌肉等带来的影响,各种模拟失重模型用于研究多个系统生理变化、具体机制以及对抗措施。目前模拟失重模型常用的动物包括大鼠、小鼠和豚鼠等啮齿类动物;兔子、犬、猕猴和恒河猴等中体型动物。常用的造模方式包括尾部悬吊、后肢去负荷和头低位卧床等。

1.1 啮齿类动物模拟失重模型

模拟失重模型使用的啮齿类动物主要包括大鼠、小鼠和豚鼠等。大鼠和小鼠是地面模拟失重模型中最常用的实验动物。大鼠-30°尾部悬吊法是国际公认、应用最为广泛的模拟失重的方法,能基本模拟失重条件下心血管、骨骼和肌肉等组织的变化^[1]。付子豪等^[2]改良了经典的大鼠尾部悬吊方法,在尾套内使用聚乙烯发泡棉隔层,缓解悬吊装置对尾部的挤压,保障远端血液循环、减少应激等引起的影响。

1.2 兔模拟失重模型

除了使用大鼠和小鼠建立模拟失重模型,兔-20°头低位限动也是一种常用的地面模拟失重模型^[3]。孙喜庆等^[4]使用兔子以-20°头低位倾斜的方法模拟失重,研究了间断性头高位对失重后动物血管结构的影响。沈湊云等^[5]使用兔头低位-20°倾斜的方法模拟失重,对失重对血液系统的影响进行研究。

1.3 犬模拟失重模型

在身体构造、组织器官的尺寸和生理习性上,犬与人类较相近,且犬类的皮质骨具有与人相似的哈弗氏系统,故实验犬也是用作模拟失重模型的选

择之一,但目前相关文献较为罕见。刘书林等^[6]根据犬类的特殊习性和生理结构设计特制背心,分别以-6°和-12°悬吊实验犬,发现-12°后肢去负荷显著影响犬的骨骼及肌肉代谢,变化趋势与其他模拟失重模型的结果一致,成功建立比格犬模拟失重模型。

1.4 猴模拟失重模型

灵长目动物在进化过程、组织器官结构、生活习性和生理机能等方面与人类相似,作为实验动物被广泛应用于航天飞行、神经科学、生命科学等多方面研究中。头低位卧床为猴模拟失重模型最常用的方式,常用的头低位角度为-10°,研究表明该角度头低位卧床模拟失重能够使恒河猴腰椎发生骨质疏松变化,血清中 TRAP 含量显著上升等,与失重引起的机体变化趋势基本一致^[7]。

1.5 小型猪模拟失重模型

小型猪在解剖学、心血管系统、骨骼系统及神经系统与人体较为接近,是理想的医学研究实验动物,近年来在心血管疾病、神经退行性疾病等领域中应用诸多^[8]。目前,小型猪模拟失重模型及其后续研究相关文献较罕见,小型猪模拟失重模型的建立和完善对创新完善航天医学领域模拟失重动物模型体系具有重要意义,可推进深入研究。已有研究表明-6°四肢悬吊头低位未引起小型猪骨骼骨密度显著丢失,但骨骼抗动态载荷指标较对照组显著下降^[9],使用小型猪建立模拟失重模型的悬吊角度和方式还需进一步探索。

2 模拟失重动物模型的评价

模拟失重模型建立成功与否无法用准确的数值评价,要看所建立的模拟失重模型是否能模拟出失重环境下所造成的一系列主要生理变化,包括心血管系统、骨骼和肌肉系统。除此之外,失重环境还可能对人体神经系统、肝、胃肠道等其他组织器官产生影响。

2.1 心血管系统

研究发现,在多项航天任务结束后,航天员的心血管功能可能会发生变化。例如,心脏收缩功能下降,心律发生变化,上肢、下肢等部位的血管发生适应性变化,可能导致一系列后续影响。

现有的模拟失重动物模型研究发现,模拟失重可能导致动物体内部分血管发生适应性变化或受到损伤,包括主、肺动脉损伤,动脉内皮细胞空泡变

性,内弹力带内外胶原纤维和弹力纤维增多^[10];大脑中动脉肌源性紧张度上升,对 5-HT 收缩反应性增强^[11];区域性动脉结构重塑^[12];颈总动脉钙化,钙含量增加、钙盐沉积增多^[13];股动脉内皮细胞部分脱落,管壁变薄,平滑肌细胞层数减少,发生萎缩性变化^[4]等。

除了血管形态结构,模拟失重还会引起动物心肌结构、血压、心率和血液动力学等发生变化,包括:心血管系统节律紊乱^[14];心脏乳头状肌和心室心肌纤维横截面积显著减少,心肌纤维萎缩^[15];血液动力学发生变化,血液中内皮细胞、畸形红细胞增多,血粘度、血细胞比容、纤维蛋白原等均显著上升^[5]等。

2.2 骨骼

研究发现,航天员在飞行任务结束后,可能出现多处骨骼骨密度丢失现象,其中下肢骨骼骨密度丢失速度较快。对骨密度丢失的机制进行研究发现,失重环境会通过影响骨骼中破骨细胞和成骨细胞活动的平衡等方式,导致骨代谢加强,进而导致骨质丢失。

现有的模拟失重动物模型研究发现,不同模拟失重时长对骨骼的影响程度不同,短期模拟失重虽未使动物承重骨及非承重骨发生显著变化,但破骨细胞数量显著增加^[16]。延长模拟失重时间发现,尾吊 3 周的大鼠承重骨生长受到抑制,钙盐代谢障碍、生物力学性能降低^[17],同时模拟失重动物的承重骨骨组织及骨髓中骨钙素表达量下降幅度随时间延长增加,表明成骨细胞活性下降,承重骨骨皮质和软骨中的矿物盐明显丢失且钙盐沉积受到抑制^[18]。此外,研究发现模拟失重对动物身体不同部位的骨骼带来的影响可能不同,尾吊 14 d 和 28 d 后的大鼠股骨、骨盆、腰椎骨密度显著下降,而胸椎、桡尺骨骨密度无明显变化^[19],尾吊时间延长大鼠骨质疏松程度加剧,骨小梁厚度及数目下降^[20]。模拟失重对骨骼的影响还可能与实验动物的性别和年龄相关,赵赞延等^[21]发现雌、雄尾吊小鼠均出现骨质疏松样改变,除骨小梁厚度和数量外无明显的性别差异,而张恒等^[22]研究发现雌性尾吊大鼠骨质疏松更明显。谭雄进等^[23]研究发现,相较于成年鼠,使用年幼鼠建立模拟失重模型所观察到的骨骼变化趋势一致。

除了常用的啮齿类模拟失重动物模型外,−20°头低位限动模拟失重的兔骨骼未发现明显变化^[24],

在猴子、犬模拟失重动物模型可观察到上述骨骼骨密度等变化。刘书林等^[6]建立犬头低位后肢去负荷模拟失重模型,Bion 11 任务中搭乘的恒河猴^[25],王晓平等^[26]用的恒河猴−10°头低位卧床法中骨骼的变化趋势与其他模拟失重模型的结果一致。

2.3 骨骼肌

已有研究表明,航天员经历航天飞行后,骨骼肌会出现废用性萎缩等变化,包括抗重力肌萎缩、肌纤维横截面积减小等。现有的模拟失重动物模型显示,Cosmos 1887 任务中太空飞行 12.5 d 的大鼠靠近骨骼的肌肉萎缩程度大于外周的肌肉,还能够观察到比目鱼肌水肿、坏死及巨噬细胞增多等组织病理学变化^[27]。STS-48 任务中航天 5.8 d 的大鼠比目鱼肌萎缩,而非负重的长伸肌和胫骨前肌生长正常^[28]。研究发现,尾吊大鼠比目鱼肌、腓肠肌线粒体离子代谢和形态学发生改变^[29],比目鱼肌肌梭内神经营养因子-3(NT-3)含量下降,电镜观察发现随失重时间递增尾吊组大鼠肌梭的形态结构损伤加剧,尾吊 14 d 时可观察到明显的退行性变化^[30]。在兔、犬等其他模拟失重动物模型中也可观察到上述肌肉变化,研究发现头低位限动组兔的比目鱼肌水肿,部分肌纤维横纹消失,肌肉溶解^[24],刘书林等^[6]发现−12°头低位模拟失重 3 周的犬后肢周径、后肢肌肉含量显著降低,比目鱼肌原肌球蛋白、肌球蛋白等表达均显著下降。

2.4 神经系统

研究发现,失重会对脑结构、听觉、视觉、认知功能和情绪等产生一定的影响,包括引发动动物抑郁、焦虑等不良情绪,认知功能下降、视力下降或眼部疾病等等。

宫玉波等^[31]发现短期模拟失重 14 d 对大鼠眼底血流产生一定影响,大鼠脉络膜增厚,眼轴变短,但未见明显视网膜病变。戴旭锋等^[32]发现尾吊组的小鼠在 15 d 时出现暂时的视网膜微循环异常,但在尾吊 30 d 时视网膜微循环和神经生物电反应出现恢复。以上研究表明模拟失重会对视网膜造成的一定影响且与实验时长相关,但动物脱离模拟失重环境后可能会随自身调节恢复正常。

韩浩伦等^[33]研究发现模拟失重 5 d 内耳蜗毛细胞的结构和功能出现损伤,但在实验后期听觉功能有所恢复。李元超等^[34]研究发现模拟失重 4 周内,耳蜗带状突触数量减少但脱离失重环境后损伤可逆,短期内耳蜗带状突触数量恢复到一定程度。

以上研究表明模拟失重环境会对听觉造成的一定影响,但损伤可逆。

多项基于啮齿类模拟失重模型的研究发现,模拟失重会引发动动物抑郁、焦虑或认知能力下降,影响的机制包括:(1)动物体内神经递质及神经营养因子的表达和释放受到影响;(2)神经细胞氧化应激程度加重,导致细胞损伤或凋亡;(3)血液头向转移引起脑部及颈部血管适应性变化,引起其他神经症状等^[35]。

2.5 其他

失重环境除了会引起心血管系统、肌肉、骨骼变化以外,还可能给肝、脾和胃肠道等组织器官带来影响。例如,模拟失重动物肝细胞发生损伤性变化,进一步可能影响肝代谢^[36];模拟失重动物肝、脾和胸腺质量均下降,脾中淋巴细胞、巨噬细胞和粒细胞数量显著降低^[37];模拟失重大鼠小肠黏膜紧密连接蛋白表达量下降,电镜下观察发现小肠上皮细胞间隙增宽,紧密连接和微绒毛结构受到影响,使动物对肠道炎症易感性增加^[38]。

3 结语

现有的地面模拟失重模型使用的实验动物包括啮齿类动物、兔、猴和犬等。目前大、小鼠尾部悬吊地面模拟失重模型在国内外应用最为广泛,具有体型小、操作简便的优点,但啮齿类动物的身体尺寸、解剖结构及生物节律等与人类差异较大,具有一定局限性。除啮齿类动物外,犬的身体尺寸、身体构造、生理习性等更接近人类,且犬类等大动物的皮质骨具有哈弗氏系统,与人类相似。恒河猴等灵长目动物的器官结构、生理习性、代谢机能等与人类近似,在生命科学、医药等领域应用广泛,但研究成本昂贵。除此之外,小型猪在解剖学、神经生物学、心血管和胃肠道等方面均与人类相近,因此,是未来作为失重模型的优选动物之一。

地面模拟失重只能模拟出人类在航天飞行过程中的部分生理病理变化,且不同的实验动物的解剖结构、生理习性等各不相同,所以目前模拟失重模型建立成功与否没有唯一的指标,要根据模型动物是否表现出失重模拟状态下的主要生理效应进行判断,例如血液重新分布、心功能变化、骨质疏松和肌肉萎缩等。在此基础上,再对其他模拟失重状态下可能对动物造成的影响进行进一步探究。为完善和丰富现有的地面模拟失重模型,并进行深入

的机制研究及探究对抗措施,使用多种实验动物建立地面模拟失重模型具有重要意义。

参 考 文 献 (References)

- [1] Morey-Holton ER, Globus RK. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects [J]. J Appl Physiol (1985), 2002, 92(4): 1367-1377.
- [2] 付子豪,王臻,吴洁,等. 改良的大鼠模拟失重模型制备方法 [J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(2): 189-192, 196.
Fu ZH, Wang Z, Wu J, et al. A modified protocol for generating the simulated weightlessness rat model [J]. Chin J Appl Physiol, 2019, 35(2): 189-192, 196.
- [3] 孟京瑞,沈凌云,向求鲁. 兔模拟失重装置的设计及其应用 [J]. 航天医学与医学工程, 1996, 9(1): 57-59.
Meng JR, Shen XY, Xiang QL. Design and application of apparatus for simulating weightlessness of rabbit [J]. Space Med Med Eng, 1996, 9(1): 57-59.
- [4] 孙喜庆,王冰,孙会品,等. 间断性头高位对模拟失重兔动脉内皮素表达和组织形态的影响 [J]. 航天医学与医学工程, 2006, 19(4): 265-268.
Sun XQ, Wang B, Sun HP, et al. Effects of intermittent head-up tilt on the endothelin expression and morphological changes of artery during simulated weightlessness in rabbits [J]. Space Med Med Eng, 2006, 19(4): 265-268.
- [5] 沈凌云,陈建和,孟京瑞,等. 模拟失重对兔血液系统影响的研究 [J]. 航天医学与医学工程, 1996, 9(3): 198-203.
Shen XY, Chen JH, Meng JR, et al. Influence of simulated weightlessness on hematological system of rabbit [J]. Space Med & Med Eng, 1996, 9(3): 198-203.
- [6] 刘书林,姚永杰,刘秋红,等. 犬头低位后肢去负荷模拟失重模型的建立与验证 [J]. 载人航天, 2021, 27(5): 596-602.
Liu SL, Yao YJ, Liu QH, et al. Establishment and validation of simulated weightlessness model of dog with head down hindlimb unloading [J]. Manned Spaceflight, 2021, 27(5): 596-602.
- [7] 杨超,徐子涵,李铠,等. 头低位卧床对恒河猴骨代谢、糖脂代谢的抑制效应及其相关性分析 [J]. 空间科学学报, 2020, 40(4): 540-546.
Yang C, Xu ZH, Li K, et al. Inhibitory effects of head-down bed rest on bone, glycolipid metabolism of Rhesus and their correlation analysis [J]. Chin J Space Sci, 2020, 40(4): 540-546.
- [8] 吴华莉,涂尾龙,曹建国,等. 小型猪在人类疾病模型方面的研究进展 [J]. 养猪, 2021(4): 63-67.
Wu HL, Tu WL, Cao JG, et al. Research progress of miniature pig in human disease models [J]. Swine Prod, 2021(4): 63-67.
- [9] 谈诚,李志利,汪德生,等. 四肢悬吊法对小型猪骨骼抗动态载荷功能的影响 [A]. 第八届全国生物力学学术会议论文集 [C]; 2006.
Tan C, Li ZL, Wang DS, et al. The effect of limb suspension on

- skeletal resistance to dynamic loading in minipig [A]. Proceedings of the 8th China National Conference on Biomechanics [C]; 2006.
- [10] 汪德生, 袁敏, 李志利, 等. 尾部悬吊大鼠胸主动脉、肺动脉超微结构变化的动态观察 [J]. 现代临床医学生物工程学杂志, 2006, 12(5): 416-419.
- Wang DS, Yuan M, Li ZL, et al. The dynamic observation of ultrastructural changes of the walls in aortae and pulmonary arteries from the rats under tail suspension [J]. J Mod Clin Med Bioeng, 2006, 12(5): 416-419.
- [11] 林乐健, 暴军香, 白云刚, 等. 模拟失重大鼠大脑中动脉与肠系膜小动脉肌源性紧张度的不同影响 [J]. 生理学报, 2009, 61(1): 27-34.
- Lin LJ, Bao JX, Bai YG, et al. Differential effect of simulated microgravity on myogenic tone of middle cerebral and mesenteric small arteries in rats [J]. Acta Physiol Sin, 2009, 61(1): 27-34.
- [12] 高放, 程九华, 薛军辉, 等. 模拟失重致大鼠弹力型大动脉血管区域特异性重塑及其重力性对抗措施 [J]. 生理学报, 2012, 64(1): 14-26.
- Gao F, Cheng JH, Xue JH, et al. *In-vivo* and *ex-vivo* studies on region-specific remodeling of large elastic arteries due to simulated weightlessness and its prevention by gravity-based countermeasure [J]. Acta Physiol Sin, 2012, 64(1): 14-26.
- [13] 刘焕, 茹凝玉, 吕强, 等. 中期及长期模拟失重大鼠颈总动脉钙化的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(1): 1-6.
- Liu H, Ru NY, Lv Q, et al. Mid-term and long-term simulated microgravity causes calcification of common carotid artery in rats [J]. Med J Chin PLA, 2021, 46(1): 1-6.
- [14] 陈励, 张斌, 杨璐, 等. 模拟失重大鼠动脉血压、心率昼夜节律的影响及其机制 [J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(4): 289-294.
- Chen L, Zhang B, Yang L, et al. Effects of simulated microgravity on circadian rhythm of caudal arterial pressure and heart rate in rats and their underlying mechanism [J]. Med J Chin PLA, 2016, 41(4): 289-294.
- [15] Goldstein MA, Edwards RJ, Schroeter JP. Cardiac morphology after conditions of microgravity during COSMOS 2044 [J]. J Appl Physiol (1985), 1992, 73(2): 94-100.
- [16] Vico L, Chappard D, Alexandre C, et al. Effects of weightlessness on bone mass and osteoclast number in pregnant rats after a five-day spaceflight (COSMOS 1514) [J]. Bone, 1987, 8(2): 95-103.
- [17] 曹新生, 付崇建, 杨连甲, 等. 3 周模拟失重大鼠后肢骨生长代谢的影响 [J]. 中华航空航天医学杂志, 2000, 11(4): 221-224.
- Cao XS, Fu CJ, Yang LJ, et al. Effects of 3 wk simulated weightlessness on the growth and metabolism of hindlimb bones in rats [J]. Chin J Aerosp Med, 2000, 11(4): 221-224.
- [18] 付崇建, 郁冰冰, 杨连甲, 等. 尾悬吊大鼠骨和骨髓中钙素的变化 [J]. 航天医学与医学工程, 2003, 16(4): 260-263.
- Fu CJ, Yu BB, Yang LJ, et al. Changes of osteocalcin in bone and bone marrow in tail suspended rats [J]. Space Med Med Eng, 2003, 16(4): 260-263.
- [19] 佟海英, 胡素敏, 周鹏, 等. 悬吊模拟失重及解悬吊对大鼠骨密度及生物力学的影响 [J]. 中国骨伤, 2008, 21(4): 276-279.
- Tong HY, Hu SM, Zhou P, et al. Effects on rats' bone mineral density and bone biomechanics by suspensory simulated weightlessness and removing suspension [J]. Chin J Orthop Traumatol, 2008, 21(4): 276-279.
- [20] 刘宁, 崔赓, 雷伟, 等. 尾部悬吊大鼠骨质疏松模型骨的微观结构及力学性能变化的研究 [J]. 中国骨与关节杂志, 2012, 1(2): 169-173.
- Liu N, Cui G, Lei W, et al. A study on the changes of microstructural and mechanical properties of the bone in tail-suspended rats as osteoporosis models [J]. Chin J Bone Jt, 2012, 1(2): 169-173.
- [21] 赵赞延, 马宇, 张恒伟, 等. 模拟微重力效应下小鼠骨流失的性别差异 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2022, 15(2): 182-188.
- Zhao ZY, Ma Y, Zhang HW, et al. Gender differences in bone loss under microgravity effect in mice [J]. Chin J Osteoporos Bone Miner Res, 2022, 15(2): 182-188.
- [22] 张恒, 刘宁, 任宁涛, 等. 模拟失重状态下雌、雄大鼠骨质疏松模型骨结构及生物力学对比研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1076-1082.
- Zhang H, Liu N, Ren NT, et al. A study on the changes of microstructure and mechanical properties in rat osteoporotic model under the simulated weightlessness condition [J]. Chin J Osteoporos, 2015, 21(9): 1076-1082.
- [23] 谭雄进, 孙永建, 王前, 等. 模拟失重对不同发育阶段大鼠骨代谢的影响 [J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(7): 611-613, 623.
- Tan XJ, Sun YJ, Wang Q, et al. Effects of simulated weightlessness on bone metabolism in rats at different ages [J]. J First Mil Med Univ, 2002, 22(7): 611-613, 623.
- [24] 沈羡云, 孟京瑞, 王玉清, 等. 头低位-20°限制活动期间兔生理指标的变化 [J]. 航天医学与医学工程, 1994, 7(3): 186-191.
- Shen XY, Meng JR, Wang YQ, et al. Changes of physiological indice in rabbits during head-down-20° Immobilization [J]. Space Med Med Eng, 1994, 7(3): 186-191.
- [25] Zérath E, Grynps M, Holy X, et al. Spaceflight affects bone formation in rhesus monkeys: a histological and cell culture study [J]. J Appl Physiol (1985), 2002, 93(3): 1047-1056.
- [26] 王晓平, 陆明, 马培, 等. 模拟失重对恒猴腰椎运动单元生物力学的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(26): 3843-3848.
- Wang XP, Lu M, Ma P, et al. Effects of simulated weightlessness on biomechanics of motion unit of rhesus monkey lumbar vertebra [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2016, 20(26): 3843-3848.

- [27] Miu B, Martin TP, Roy RR, et al. Metabolic and morphologic properties of single muscle fibers in the rat after spaceflight, *Cosmos 1887* [J]. *FASEB J*, 1990, 4(1): 64-72.
- [28] Tischler ME, Henriksen EJ, Munoz KA, et al. Spaceflight on STS-48 and earth-based unweighting produce similar effects on skeletal muscle of young rats [J]. *J Appl Physiol* (1985), 1993, 74(5): 2161-2165.
- [29] 孙亚志, 黄丽昀, 张谦, 等. 尾吊大鼠骨骼肌线粒体钙、镁含量和体视学的变化 [J]. *航天医学与医学工程*, 1998, 11(4): 66-68.
- Sun YZ, Huang LY, Zhang Q, et al. Effect of tail suspension on mitochondrial Ca^{2+} , Mg^{2+} and parameters of electron microscopic morphometry in rats' skeletal muscle [J]. *Space Med Med Eng*, 1998, 11(4): 66-68.
- [30] 吴苏娣, 樊小力, 唐斌, 等. 模拟失重大鼠比目鱼肌肌梭超微结构的影响 [J]. *航天医学与医学工程*, 2002, 15(1): 32-35.
- Wu SD, Fan XL, Tang B, et al. Effects of simulated weightlessness on ultrastructure of soleus muscle spindle in rats [J]. *Space Med ed Eng*, 2002, 15(1): 32-35.
- [31] 宫玉波, 许永杰, 赵宏伟, 等. 14d 尾吊模拟失重大鼠眼底血流动力学及眼轴变化研究 [J]. *航天医学与医学工程*, 2019, 32(5): 401-405.
- Gong YB, Xu YJ, Zhao HW, et al. Study of simulated weightlessness by tail suspension on changes of ocular hemodynamics and axis in rats [J]. *Space Med Med Eng*, 2019, 32(5): 401-405.
- [32] 戴旭锋, 保金华, 陈晓萍, 等. 模拟失重对成年小鼠闪光视网膜电图和视网膜微循环的影响 [J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(1): 27-31.
- Dai XF, Bao JH, Chen XP, et al. Impact of simulated microgravity on flash electroretinogram and retinal microcirculation in adult mice [J]. *Int Eye Sci*, 2020, 20(1): 27-31.
- [33] 韩浩伦, 吴玮, 王鸿南, 等. 头低位模拟失重状态对豚鼠耳蜗听功能与超微结构的影响 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2012, 20(3): 269-271.
- Han HL, Wu W, Wang HN, et al. The effects of simulated weightlessness on auditory function and cochlea ultrastructure in Guinea pig [J]. *J Audiol Speech Pathol*, 2012, 20(3): 269-271.
- [34] 李元超, 吴玮, 王刚, 等. 模拟失重大鼠听功能及耳蜗带状突触的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(5): 638-642.
- Li YC, Wu W, Wang G, et al. Effects of simulated weightlessness on auditory function and cochlear synapses of rats [J]. *J Shanxi Med Univ*, 2021, 52(5): 638-642.
- [35] 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 simulated weightlessness on emotion and cognition of rodents and mitigating measures [J]. *Space Med Med Eng*, 2021, 34(2): 183-188.
- [36] 周金莲, 李成林, 易勇, 等. 模拟失重导致门静脉内毒素血症和肝脏超微结构改变 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2011, 20(12): 1140-1143.
- Zhou JL, Li CL, Yi Y, et al. Simulated weightlessness induces portal endotoxemia and hepatic ultrastructure changes in rats [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 20(12): 1140-1143.
- [37] Baqai FP, Gridley DS, Slater JM, et al. Effects of spaceflight on innate immune function and antioxidant gene expression [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2009, 106(6): 1935-1942.
- [38] 陈英, 杨春敏, 毛高平, 等. 模拟失重大鼠小肠黏膜紧密连接蛋白表达的影响 [J]. *航天医学与医学工程*, 2011, 24(5): 327-331.
- Chen Y, Yang CM, Mao GP, et al. Impact of simulated weightlessness on expression of tight junction proteins of small intestine mucous membrane in rats [J]. *Space Med Med Eng*, 2011, 24(5): 327-331.

[收稿日期] 2022-08-25