

黄红,姚彩虹,张亦文,等.失重效应模拟实验方法及对机体功能影响的研究进展[J].中国实验动物学报,2022,30(4):574-581.

Huang H, Yao CH, Zhang YW, et al. Research progress on the simulation of weightlessness in experimental methods and its influence on body function [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(4): 574-581.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.04.017

# 失重效应模拟实验方法及对机体功能影响的研究进展

黄红<sup>1</sup>,姚彩虹<sup>1</sup>,张亦文<sup>1</sup>,陈善广<sup>2</sup>,李莹辉<sup>2</sup>,姜宁<sup>1\*</sup>,刘新民<sup>1,3\*</sup>

(1. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所,北京 100193;2. 中国航天员科研训练中心人因工程重点实验室,北京 100094;3. 宁波大学新药技术研究院,浙江 宁波 315000)

**【摘要】** 我国载人航天已经进入中长期飞行阶段,失重是航天员在长期的航天飞行和空间驻留时面临的一种极端的航天特因环境,除了会对航天员的身体健康产生严重的影响,还极易诱发神经精神功能紊乱,包括反应、判断、决策等认知功能减退。由于航天飞行的特殊性,在地面采用实验模拟航天失重,探究失重对机体的影响,并找到防护措施是至关重要的。因此,本文从失重效应模拟实验方法出发,综述模拟失重对机体功能的影响。

**【关键词】** 失重;实验方法;功能;机制;文献综述

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 04-0574-08

## Research progress on the simulation of weightlessness in experimental methods and its influence on body function

HUANG Hong<sup>1</sup>, YAO Caihong<sup>1</sup>, ZHANG Yiwen<sup>1</sup>, CHEN Shanguang<sup>2</sup>, LI Yinghui<sup>2</sup>,  
JIANG Ning<sup>1\*</sup>, LIU Xinmin<sup>1,3\*</sup>

(1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China. 2. National Key Laboratory of Human Factors Engineering, China Astronaut Research and Training Center, Beijing 100094. 3. Institute of Drug Discovery Technology, Ningbo University, Ningbo 315000)

Corresponding author: LIU Xinmin. E-mail: liuxinmin@hotmail.com; JIANG Ning. E-mail: jiangning0603@163.com

**【Abstract】** Manned space flight in China has advanced to the stage of medium and long-term flights. During long-term space flight and space residence, weightlessness is an extreme aerospace-specific environment faced by astronauts. Weightlessness can have a serious impact on their physical and mental health, and may induce neuropsychiatric dysfunction, including cognitive decline in responsiveness, judgment, and decision-making. The particularity of space flight means that it is important to develop experiments on the ground to simulate space weightlessness, to explore the influence of space weightlessness, and to find protective countermeasures. This review summarizes experimental method to simulate weightlessness and the effect of weightlessness on body function.

**【Keywords】** weightlessness; experimental methods; function; mechanism; review

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

**【基金项目】** 中国医学科学院创新工程项目(2021-I2M-1-034),载人航天工程航天医学实验领域项目(HYZHXM05003)。

Funded by CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS) grant(2021-I2M-1-034), Space Medical Experiment Project of China Manned Space Program(HYZHXM05003).

**【作者简介】** 黄红(1993—),女,博士,研究方向:动物行为学和神经精神药理研究。Email: huanghong2012@163.com

**【通信作者】** 刘新民,男,博士,研究员,博士生导师,研究方向:动物行为学和神经精神药理研究。Email:liuxinmin@hotmail.com;

姜宁,女,博士,助理研究员,研究方向:动物行为学和神经精神药理研究。Email:jiangning0603@163.com。

\* 共同通信作者

随着我国航天事业的发展,我国正进入中长期载人航天飞行阶段。长期驻留空间站的航天员处于失重、密闭(狭小空间)等航天特因环境会导致人体发生相应的适应性变化<sup>[1]</sup>,容易引起空间运动病、心血管功能紊乱、失重性骨丢失、肌萎缩、认知功能减退、情绪改变和免疫功能低下等航天医学问题<sup>[2-4]</sup>。除此之外,有文献报道发现虽然短期的失重对航天员的认知记忆没有显著性损伤,但长期的失重环境,会导致航天员明显的识别功能减退<sup>[5-6]</sup>。为明确失重所致的各种损伤机制及寻找到可能的有效防护药物,在地面建立航天失重模型模拟失重所致生理或心理损伤尤为重要。因此,本文从地面常见模拟失重模型与失重所致机体功能损伤方面进行综述,以期模拟航天失重环境和机能研究提供依据。

## 1 地面模拟失重的方法

### 1.1 尾部悬吊(尾吊)模拟失重法

尾部悬吊 30°被公认为能有效模拟航天失重对动物的各生理系统造成影响的实验方法。尾部悬吊模拟航天失重模型,最早在 1979 年由 Morey 建立<sup>[7]</sup>,该模型的尾吊套由穿孔的硅藻土制成,将这种材料按大鼠背部轮廓剪裁后,粘合在剃光毛的大鼠背部,以使鼠不能抓到自己的尾巴,或者咬坏套具。这种方式可以维持 2 周,2 周后需要拆下尾吊套给大鼠重新剃毛。这套尾吊装置可让大鼠 360°自由旋转,装置底部是塑料网格,大鼠可以抓住网格移动,自由获取食物和水,大鼠后肢卸负荷,但不被束缚住,整个背套通过钓丝固定在悬空的水平铝梁上;尾吊的大鼠保持头低位,可以模拟航天失重时体液头向分布的状态。但由于这个造模方法对动物背部皮肤的损伤性,于是在 1982 年 Morey-Holton 对其进行了改进,建立了对动物刺激性更低的尾部悬吊法<sup>[8]</sup>。为了进一步模拟长期航天失重,1991 年,陈杰等<sup>[9]</sup>在 Morey-Holton 的尾部悬吊方法上又进行了改进,改进后的方法能模拟长期航天失重达 120 d,且动物无死亡,尾巴无坏死现象。具体为:洁净、干燥大鼠尾巴后,先用安息香酊和松香酊喷涂大鼠尾巴,再用胶布粘贴,且 1 ~ 2 周后更换胶布粘贴的位置。为了使尾吊过程更为简便,付子豪等<sup>[10]</sup>报道了一种改良的尾吊方法,具体操作为:在医用胶布和纱布制作的大鼠尾套内增加聚乙烯发泡棉隔层以缓冲纱布对尾部的挤压,保证远端血液

循环,该方法可防止尾吊过程中大鼠烂尾。目前,最常用的简化的尾部悬吊模拟航天失重的方法为:鼠单笼饲养,尾部缠绕胶带并通过绳索悬挂,头低位-30°尾悬吊,使后肢卸载,鼠身可 360°旋转,鼠在尾吊箱中可自由进食进水<sup>[11]</sup>。

为了更好的研究失重对机体的影响,除了大小鼠,也有将豚鼠作为模拟航天失重动物的。豚鼠是听觉器官研究中最常用的实验动物,为将其用于模拟失重的研究,韩浩伦等<sup>[12]</sup>用薄层棉片包裹豚鼠两后肢踝关节以上部位,用胶布缠绕,两后肢间加一棉签棒,用于穿线固定豚鼠,使豚鼠身体与地面呈头低位 30°角。此方法被广泛用于豚鼠尾吊。

但仅是啮齿类动物已不能满足科研学者对于航天失重的探索,有学者通过观察大小鼠尾吊法进行改进,设计出了针对比格犬后肢卸载模拟航天失重的方法。其通过将犬套上吊带式尼龙背心,用绳子穿过背心上的挂扣悬挂,使犬后肢-12°悬吊,前肢着地,犬可在一定范围内自由活动,自由进食<sup>[13]</sup>。

### 1.2 贴身笼具模拟失重法

在研究失重对动物微循环的影响时,兔子是最佳的实验动物。为此,孟京瑞等<sup>[14]</sup>设计了贴身笼具法模拟航天失重,将兔子关在狭小的悬吊笼内,使兔子头部外露,卡紧,头低位-20°<sup>[15]</sup>,这种方式便于动物的饲养和给药,这种贴身笼具法和全身悬吊法被普遍用于对兔子的尾吊失重造模。之后,曹亚军<sup>[16]</sup>对其改进,将贴身笼具改为铁丝笼,便于清洁。

### 1.3 水浸模拟失重法

水浸法的原理是利用水的浮力来抵消重力<sup>[17]</sup>,又被称为“中性浮力模拟失重”。有研究对雄性恒河猴水浸(3 d,每天 3 h,水温 35℃)模拟失重发现,造模后可影响猴子的认知功能、体温和血液参数<sup>[18]</sup>,这与航天飞行过程中实验动物和航天员的认知功能、体温和血液等参数相一致<sup>[19-20]</sup>。在航天员训练时也常采用中性浮力和水槽法模拟进行航天操作任务<sup>[21-23]</sup>。

水浸法又分为“湿浸”和“干浸”。在湿浸时,水位通常设置在胸骨上切线位置,受试者常呈坐姿,少有站立,水温为 34 ~ 35℃<sup>[24]</sup>。但由于长时间浸泡对皮肤有影响,此模型最多维持 12 h。由于“湿浸法”对人体的伤害,在俄罗斯常用“干浸法”模拟失重。干浸法是在一个超过受试者身长的大水缸中,将一种特殊的高弹性防水织物附着在浴缸外缘的金属边缘上(织物的面积大大超过了水面的面

积),在防水织物上铺一层棉布后,再将受试者缓缓放上去,此时受试者身体逐渐被织物的褶皱和水包裹。织物很薄,且有足够的面积,使受试者在类似于完全缺乏力支撑的情况下“自由悬浮”在水中,水温一般为 32 ~ 34.5℃,也可以根据受试者要求调节温度<sup>[25]</sup>,干浸法实验最长持续了 56 d<sup>[26]</sup>。另外,还有中性浮力水槽法,多用于出舱活动训练,该实验需要较高的保障条件,不适用于防护措施 of 短期验证<sup>[27]</sup>。

#### 1.4 头低位卧床模拟失重法

头低位卧床实验是地面模拟航天失重常用的人体实验方法。人体卧床实验研究了+4°到-15°不同的角度模拟航天失重效应,也有+45°的实验报道<sup>[28]</sup>,研究发现-6°头低位卧床与航天员在太空失重环境下的生理改变更相似<sup>[17,29]</sup>。-6°头低位卧床主要用于模拟长期失重生理效应,验证防护措施效果时多采用该模型。我国开展了 7 ~ 60 d -6°头低位人体卧床实验模拟航天失重效应<sup>[30]</sup>,被试者在实验期间一直保持卧床状态,包括但不限于排泄、就餐、洗漱等,同时要求无枕睡眠。卧床实验期间可绕身体纵轴变换体位,允许读书、看报、看电影,玩游戏等休闲活动,也可以与外界联系。每个卧床实验受试者之间用帘布隔开,室温 23 ~ 27℃。卧床前 10 d 及卧床期间,均保持平衡饮食,以稳定基础营养状态和避免营养因素对实验结果的影响。被试者每日摄入的总热量不超过其近 1 月的日均值,饮水不限量。卧床期间,每日监测血压,心率,呼吸频率、体温、饮水量、排尿量等一般健康状况<sup>[31]</sup>。

除人体实验外,也有研究对 4 ~ 8 岁年龄阶段 5 ~ 8 kg 的恒河猴进行了为期 42 d 的-10°头低位卧床实验来模拟航天失重<sup>[32]</sup>。

## 2 失重所导致的机体功能损伤

### 2.1 骨和肌肉系统

尾吊法(后肢卸载)是一个常用的骨质疏松模型,可以造成动物骨骼肌萎缩,同时组织代谢也相应的改变<sup>[33]</sup>,由于其生理效应与航天失重过程相似,而用于模拟航天失重。对 C57 小鼠尾吊 28 d 后发现,小鼠比目鱼肌单收缩力、强直收缩力和疲劳指数均显著下降,同时伴有快肌纤维亚型的增加和慢肌纤维亚型的减少<sup>[34]</sup>;小鼠肝和骨骼中的铁沉积显著增加,并伴随破骨细胞活性的上调和成骨细胞活性的下调<sup>[35]</sup>。大鼠-30°尾吊 30 d 后,比目鱼肌

指数显著降低<sup>[36]</sup>,通过对比航天飞行后的小鼠和尾吊模型小鼠的半月板发现,两者均能导致胫骨-股骨间软骨降解、半月板体积下降以及腓肠肌的改变,而这种变化能通过运动恢复<sup>[37-38]</sup>。通过对兔模拟失重发现椎间盘退变主要引起椎间盘的细胞外基质(ECM)破坏和凋亡,随着失重的时间延长椎间盘退变加重<sup>[39]</sup>。比格犬-12°后肢去负荷,持续 3 周后,犬后肢肌肉含量显著降低,骨骼肌原肌球蛋白、肌球蛋白、肌动蛋白、肌钙蛋白表达显著下降,血清碱性磷酸酶、骨钙素、总钙含量、甲状旁腺激素含量显著下降、股骨骨量减少、骨密度显著降低<sup>[13]</sup>。

同时,人体浸泡法模拟航天失重也会引起运动能力下降,肌肉纤维萎缩,心脏缩小等<sup>[26]</sup>。研究发现,无论是航天员飞行返回后还是卧床实验对于运动/肌肉性损伤,大部分都可以通过锻炼恢复<sup>[30,40]</sup>。

### 2.2 心血管系统

失重会导致机体血液流变的改变。酪蛋白激酶-2 相互作用蛋白-1(CKIP-1)是压力超负荷诱导的心脏重塑的重要抑制剂,参与微重力诱导的心脏重塑的调节,研究发现,模拟微重力后,小鼠和猴子心脏中 CKIP-1 的表达均降低<sup>[41]</sup>。同样地,在尾吊 28 d 后,小鼠心脏肥大,收缩力降低,并出现室性心律失常,这可能与心脏兰尼碱受体 2 的钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 的磷酸化增加有关<sup>[42]</sup>。兔头低位-20°模拟失重后血流变及循环系统改变,主要表现在红细胞压积减少、变形能力下降,胆固醇和低密度脂蛋白明显增加<sup>[43]</sup>,血液中内皮细胞数增加、畸形红细胞增多,红细胞变形性和膜流动性下降,骨髓造血功能紊乱,血常规指标有变化及血液流变性降低<sup>[15]</sup>。

### 2.3 中枢神经系统

#### 2.3.1 失重对认知的影响

对于失重对认知的影响有不同的说法,俄罗斯“和平”号空间站通过对比航天员在航天飞行前、中、后 3 个阶段,以及和对照组对比,认为失重并未损伤航天员的学习能力<sup>[44]</sup>。但后来研究发现在长时间的在轨飞行后,航天员的记忆行为出现了损伤<sup>[45]</sup>,这也在长时间头低位卧床实验中被证实<sup>[46]</sup>。头低位-6°卧床 45 d 后,受试者的工作记忆受损<sup>[47]</sup>,卧床 50 d 后,发现对决策能力有影响<sup>[48]</sup>。另有学者证实了头低位-6°卧床 70 d 后的感知运动和空间工作记忆发生改变,并且这与神经元可塑性机制高度相关<sup>[49]</sup>。

为了明确造成这种认知损伤的原因,科学家们采用啮齿类动物开展了模拟失重致认知损伤的研究。尾吊模拟失重 7 d 后,发现大鼠避暗实验错误潜伏期缩短、在 Y 迷宫实验中对于正确臂的寻找准确度降低、反应时间延长,神经递质代谢紊乱、血浆 CORT 降低以及胸腺萎缩、海马神经细胞死亡等现象<sup>[50-52]</sup>。Wistar 大鼠尾吊 14 d 后,发现海马 CA1 区神经元的平均面积、周长、突触间隙和活动区长度显著减少,而树突树枝状结构和棘数代偿性增加<sup>[53]</sup>。SD 大鼠尾吊 14 d 以上,在水迷宫实验中的寻台潜伏期显著性延长,并降低穿梭实验中大鼠的主动回避次数,大鼠学习记忆的下降可能与 SOD、MDA、ROS 等氧化应激水平变化以及 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)和 3-硝基酪氨酸(3-NT)的升高有关<sup>[54-55]</sup>。小鼠尾吊 14 d 后,导致物体认知实验的辨别能力下降、脉冲易化(PPF)和长时程增强(LTP)、脊柱密度降低、CREB/BDNF 信号网络相关蛋白的下调<sup>[56]</sup>。尾吊模拟失重 28 d 可导致大鼠在水迷宫实验中寻台潜伏期显著延长,并伴随焦虑样行为<sup>[57]</sup>,其改变可能与海马组织神经元数目减少, NMDAR2A、BDNF 蛋白表达水平降低, BAX、Caspase-3 等细胞凋亡相关蛋白表达水平升高,海马组织中神经递质谷氨酸(Glu)浓度增加,5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、 $\gamma$ -氨基酸丁酸(GABA)和肾上腺素(E)浓度降低等有关<sup>[58-59]</sup>。

### 2.3.2 失重对情绪的影响

尾吊 14 d SD 大鼠出现抑郁样行为,具体表现在空场实验中动物在中央区运动时间减少、强迫游泳不动时间延长、新奇物体实验嗅探潜伏期延长,同时发现 ChAT 和 SOD 活性降低,MDA、AChE、血清皮质酮、促肾上腺皮质激素水平升高,大脑皮层中 BDNF 表达下降<sup>[60-63]</sup>,同时造成色氨酸、精氨酸、脯氨酸和苯丙氨酸代谢以及能量代谢紊乱<sup>[64]</sup>。对小鼠尾吊 14 d 后发现其在高架十字迷宫实验中进入开臂次数百分比减少,动物表现出焦虑状态,其可能与谷氨酸能系统的改变有关<sup>[65]</sup>。

经过人体-6°卧床 45 d 模拟失重模型实验结果来看,个体在卧床前会表现出对未来的担忧情绪,在卧床初期会表现出焦虑情绪的波动,头低位卧床模拟航天失重环境可能更多的是诱发了个体的躯体性焦虑而非焦虑心境<sup>[31]</sup>。通过对男女卧床实验的研究,发现不同性别在卧床实验期间,均出

现了焦虑/抑郁情绪的高-低-高-低的波动,这与航天飞行中情绪变化的 4 阶段模型假设基本一致<sup>[66-67]</sup>。

### 2.4 失重对其他功能的影响

通过航天员身体免疫系统检查和动物实验相关免疫因子的测定,发现航天特因环境造成了免疫系统的紊乱<sup>[68]</sup>,免疫功能失调已成为航天飞行中的危险因素之一<sup>[69]</sup>,并且通过头低位卧床实验发现了女性和男性在立位耐力、外周阻力和亚极量峰值耗氧量等方面存在着生理响应差距<sup>[70-72]</sup>。在微重力环境下可以抑制淋巴细胞的增殖能力,尾吊 7 d 后对 Th1、Th2 细胞免疫功能具有抑制作用<sup>[73-74]</sup>。尾吊还会导致 C57 小鼠 B 细胞生成的减少,其可能与 B 细胞转录因子、早期 B 细胞因子(EBF)和 B 细胞转录因子(Pax5)的表达减少以及 STAT5 介导的 IL-7 信号的改变有关<sup>[75]</sup>。

兔头低位失重模拟时,眼内压明显升高<sup>[76]</sup>; -30°尾部悬吊建立模拟微重力 SD 大鼠模型,连续 14 d 可造成眼压增高<sup>[77]</sup>。更有研究发现 SD 大鼠尾吊 12 周后,造成视神经超微结构改变、功能抑制及视网膜细胞损伤<sup>[78]</sup>。豚鼠尾吊 5 d 后,引起听觉功能和超微结构的损伤,同时发现内耳细胞凋亡蛋白 Caspase-3 的表达<sup>[79-80]</sup>。

## 3 结语

航天失重对于航天员是一大健康威胁因素,开展该条件下产生的航天飞行综合征的发生机制及防护措施研究,提高航天特殊环境下机体适应能力,最大程度保护航天员身心健康是航天医学领域的首要任务。地面模拟失重效应实验方法,常采用人体头低位-6°卧床法或者啮齿类动物尾吊-30°的方法,这两种方法是国内外公认的对机体的影响与空间站在轨相似的地面模拟失重模型。但由于地面的重力环境,不能实现对太空失重环境的完全复制,只能对失重状态下产生的某些生理效应加以模拟。比如,模拟失重尾吊模型可以模拟失重环境下体液头向分布以及后肢卸负荷的生理现象,从而研究失重对骨骼、肌肉、体液循环,以及体液淤积脑内引起的认知、情绪等方面的影响。随着航天事业的发展,我国中长期航天驻留时代即将到来,应用地面模拟航天失重模型,从而寻找有效的防护航天失重效应的措施是极为重要的。

## 参 考 文 献(References)

- [ 1 ] Antonutto G, di Prampero PE. Cardiovascular deconditioning in microgravity: some possible countermeasures [J]. Eur J Appl Physiol, 2003, 90(3-4): 283-291.
- [ 2 ] Nicolas M, Sandal GM, Weiss K, et al. Mars-105 study: time-courses and relationships between coping, defense mechanisms, emotions and depression [J]. J Environ Psychol, 2013, 35: 52-58.
- [ 3 ] Stupakov GP, Kazeikin VS, Morukov BV. Microgravity-induced changes in human bone strength [J]. Physiologist, 1989, 32(1): 41-44.
- [ 4 ] Convertino VA. Consequences of cardiovascular adaptation to spaceflight: implications for the use of pharmacological countermeasures [J]. Gravit Space Biol Bull, 2005, 18(2): 59-69.
- [ 5 ] Benke Th, Koserenko O, Gerstenbrand F. COGIMIR: A study of cognitive functions in microgravity [M]. Austria: Wien: Springer-Verlag; 1992.
- [ 6 ] de Schonen S, Leone G, Lipshits M. The face inversion effect in microgravity: is gravity used as a spatial reference for complex object recognition? [J]. Acta Astronaut, 1998, 42(1-8): 287-301.
- [ 7 ] Morey ER. Spaceflight and bone turnover: correlation with a new rat model of weightlessness [J]. BioScience, 1979, 29(3): 168-172.
- [ 8 ] Morey-Holton E, Wronski TJ. Animal models for simulating weightlessness [J]. Physiologist, 1982, 24(6): 1-2.
- [ 9 ] 陈杰, 马进, 丁兆平, 等. 一种模拟长期失重影响的大鼠尾部悬吊模型 [J]. 空间科学学报, 1993, 13(2): 159-162.  
Chen J, Ma J, Ding ZP, et al. A tail suspension model of rats simulating the effect of long-term weightlessness [J] Chin J Space Sci, 1993, 13(2): 159-162.
- [ 10 ] 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.
- [ 11 ] 吕静薇. 人参皂苷 Rg1 和 Rb1 改善航天失重效应与睡眠干扰所致认知功能减退作用及机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院; 2021.  
Lv JW. Protective effects of ginsenosides Rg1 and Rb1 on cognitive function decline induced by stimulating space weightlessness and sleep deprivation and their mechanism [D]. Beijing: Peking Union Medical College; 2021.
- [ 12 ] 韩浩伦, 吴玮, 薄少军, 等. 豚鼠模拟失重的实验设计与应用 [J]. 总装备部医学学报, 2011, 13(2): 107-108, 125.  
Han HL, Wu W, Bo SJ, et al. Experimental design and application of simulated weightlessness in guinea pigs [J]. Med J Gen Equipment Headquarters, 2011, 13(2): 107-108, 125.
- [ 13 ] 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.
- [ 14 ] 孟京瑞, 沈湊云, 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.
- [ 15 ] 沈湊云, 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): 44-49.  
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): 44-49.
- [ 16 ] 曹亚军. 微重力热环境对兔子生理指标影响的实验研究 [D]. 重庆: 重庆大学; 2018.  
Cao YJ. Experimental study on the effect of microgravity thermal environment on physiological parameters of rabbit [D]. Chongqing: Chongqing university; 2018.
- [ 17 ] Watenpugh DE. Analogs of microgravity: head-down tilt and water immersion [J]. J Appl Physiol, 2016, 120(8): 904-914.
- [ 18 ] Klotz IN, Gvozdk TE, Oganessian AO, et al. Water immersion as a model of hypogravity [J]. Bull Exp Biol Med, 2019, 167(2): 284-286.
- [ 19 ] Strangman GE, Sipes W, Beven G. Human cognitive performance in spaceflight and analogue environments [J]. Aviat Space Environ Med, 2014, 85(10): 1033-1048.
- [ 20 ] Shtenberg AS, Lebedeva-Georgievskaia KV, Matveeva MI, et al. Effect of space flight factors simulated in ground-based experiments on the behavior, discriminant learning, and exchange of monoamines in different brain structures of rats [J]. Izv Akad Nauk Ser Biol, 2014, 2: 168-175.
- [ 21 ] 孙海鹏, 王永生. 俄罗斯航天员舱外活动地面模拟训练方法与设备 [J]. 国际太空, 2012, 10: 26-32.  
Sun HP, Wang YS. Ground simulation training method and equipment for extravehicular activities of Russian astronauts [J]. Space Int, 2012, 10: 26-32.
- [ 22 ] 徐水红, 闫利, 马爱军, 等. 航天特因环境影响及有关选拔训练项目和模拟方法 [J]. 航天器环境工程, 2019, 36(1): 1-6.  
Xu SH, Yan L, Ma AJ, et al. The space special environments, the selection & training programs and the environmental simulation method [J]. Spacecraft Environ Eng, 2019, 36(1): 1-6.
- [ 23 ] 韩旭, 石蒙, 董睿, 等. 水下模拟失重试验模型设施发展综述 [J]. 航天器环境工程, 2021, 38(5): 592-598.

- Han X, Shi M, Dong R, et al. The research progress of experimental mockups for underwater weightlessness simulation test [J]. *Spacecraft Environ Eng*, 2021, 38(5): 592-598.
- [24] Duddy JH. The simulation of weightlessness using water immersion techniques; an annotated bibliography [J]. *Hum Factors*, 1969, 11(5): 507-540.
- [25] Kozlovskaja IB. Fundamental and applied objectives of investigations in immersion [J]. *Aviakosm Ekolog Med*, 2008, 42(5): 3-7.
- [26] Navasiolava NM, Custaud MA, Tomilovskaya ES, et al. Long-term dry immersion: review and prospects [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2011, 111(7): 1235-1260.
- [27] 卢来洁, 刘巍, 邱宏伟, 等. 水槽训练航天服生保脐带研制 [J]. *航天医学与医学工程*, 2010, 23(6): 412-415.
- Lu LJ, Liu W, Qiu HW, et al. Development of life support umbilical cord used for underwater training spacesuit [J]. *Space Med Med Eng*, 2010, 23(6): 412-415.
- [28] Wei J, Yan G, Guan Z. Changes of brain response induced by simulated weightlessness [J]. *Acta Astronaut*, 1992, 27: 31-36.
- [29] Katkovskii BS, Georgievskii VS, Machinskii GV, et al. Some physiological effects caused by 30 days of bed rest in different body positions [J]. *Kosm Biol Aviakosm Med*, 1980, 14(4): 55-58.
- [30] 王林杰, 曲丽娜, 李英贤, 等. 我国失重生理学研究进展与展望 [J]. *航天医学与医学工程*, 2018, 31(2): 131-139.
- Wang LJ, Qu LN, Li YX, et al. Progresses and prospects of weightlessness physiology in China [J]. *Space Med Med Eng*, 2018, 31(2): 131-139.
- [31] 赵鑫, 周仁来, 付丽. 45天-6°头低位卧床模拟航天环境对个体焦虑情绪的影响 [J]. *中国临床心理学杂志*, 2014, 22(3): 381-385.
- Zhao X, Zhou RL, Fu L. Investigation on individual's anxiety during 45 days - 6° head-down bed rest [J]. *Chin J Clin Psychol*, 2014, 22(3): 381-385.
- [32] Chen J, Li K, Pang Q, et al. Identification of suitable reference gene and biomarkers of serum miRNAs for osteoporosis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36347.
- [33] Gardell SJ, Zhang X, Kapoor N, et al. Metabolomics analyses of muscle atrophy induced by hind limb unloading [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1996: 297-309.
- [34] 李莉, 刘红菊, 杨明浩, 等. 去负荷小鼠比目鱼肌收缩特性和纤维类型转化 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2012, 28(2): 97-101.
- Li L, Liu HJ, Yang MH, et al. The relationship between contractile characteristics and fiber type conversion in hind-limb unloading mice soleus [J]. *Chin J Appl Physiol*, 2012, 28(2): 97-101.
- [35] Xu Z, Sun W, Li Y, et al. The regulation of iron metabolism by hepcidin contributes to unloading-induced bone loss [J]. *Bone*, 2017, 94: 152-161.
- [36] 汪德生, 张鹤, 杜芳, 等. 多穴位电针刺激对抗模拟失重大鼠比目鱼肌萎缩作用研究 [J]. *航天医学与医学工程*, 2017, 30(3): 180-184.
- Wang DS, Zhang H, Du F, et al. Research on electroacupuncture stimulation to multiple acupoint against soleus atrophy in simulated weightlessness rats [J]. *Space Med Med Eng*, 2017, 30(3): 180-184.
- [37] Kwok AT, Mohamed NS, Plate JF, et al. Spaceflight and hind limb unloading induces an arthritic phenotype in knee articular cartilage and menisci of rodents [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10469.
- [38] Sung M, Li J, Spieker AJ, et al. Spaceflight and hind limb unloading induce similar changes in electrical impedance characteristics of mouse gastrocnemius muscle [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2013, 13(4): 405-411.
- [39] Wu D, Zheng C, Wu J, et al. Molecular biological effects of weightlessness and hypergravity on intervertebral disc degeneration [J]. *Aerosp Med Hum Perform*, 2017, 88(12): 1123-1128.
- [40] Wang H, Wan Y, Tam KF, et al. Resistive vibration exercise retards bone loss in weight-bearing skeletons during 60 days bed rest [J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(8): 2169-2178.
- [41] Ling SK, Li YH, Zhong GH, et al. Myocardial CKIP-1 overexpression protects from simulated microgravity-induced cardiac remodeling [J]. *Front Physiol*, 2018, 9(40): 40.
- [42] Respress JL, Gershovich PM, Wang T, et al. Long-term simulated microgravity causes cardiac RyR2 phosphorylation and arrhythmias in mice [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3): 994-1000.
- [43] 石宏志, 李勇枝, 沈羨云, 等. 中药复方对模拟失重兔血流变特性及循环系统的调节作用 [J]. *航天医学与医学工程*, 2005, 18(4): 251-254.
- Shi HZ, Li YZ, Shen XY, et al. Regulative effects of Chinese herb-compound on blood rheology and circulatory system of rabbits under simulated weightlessness [J]. *Space Med Med Eng*, 2005, 18(4): 251-254.
- [44] Leone G, Lipshits M, Gurfinkel V, et al. Is there an effect of weightlessness on mental rotation of three-dimensional objects? [J]. *Brain Res Cogn Brain Res*, 1995, 2(4): 255-267.
- [45] Eddy DR, Schifflett SG, Schlegel RE, et al. Cognitive performance aboard the life and microgravity spacelab [J]. *Acta Astronaut*, 1998, 43(3-6): 193-210.
- [46] Hockey GR. Compensatory control in the regulation of human performance under stress and high workload; a cognitive-energetical framework [J]. *Biol Psychol*, 1997, 45(1-3): 73-93.
- [47] Liu Q, Zhou R, Zhao X, et al. Effects of prolonged head-down bed rest on working memory [J]. *Neuropsych Dis Treat*, 2015, 11: 835-842.

- [48] Lipnicki DM, Gunga HC, Belavy DL, et al. Decision making after 50 days of simulated weightlessness [J]. *Brain Res*, 2009, 1280: 84–89.
- [49] Cassady K, Koppelmans V, Reuter-Lorenz P, et al. Effects of a spaceflight analog environment on brain connectivity and behavior [J]. *Neuroimage*, 2016, 141: 18–30.
- [50] Feng L, Liu XM, Cao FR, et al. Anti-stress effects of ginseng total saponins on hindlimb-unloaded rats assessed by a metabolomics study [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 188: 39–47.
- [51] Feng L, Yue XF, Chen YX, et al. LC/MS-based metabolomics strategy to assess the amelioration effects of ginseng total saponins on memory deficiency induced by simulated microgravity [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2016, 125: 329–338.
- [52] Sun XQ, Xu ZP, Zhang S, et al. Simulated weightlessness aggravates hypergravity-induced impairment of learning and memory and neuronal apoptosis in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 199(2): 197–202.
- [53] Ranjan A, Behari J, Mallick BN. Cytomorphometric Changes in Hippocampal CA1 neurons exposed to simulated microgravity using rats as model [J]. *Front Neurol*, 2014, 5: 77.
- [54] Zhang YL, Wang Q, Chen HL, et al. Involvement of cholinergic dysfunction and oxidative damage in the effects of simulated weightlessness on learning and memory in rats [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 2547532.
- [55] 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]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 187: 9–16.
- [56] Xiang ST, Zhou Y, Fu JX, et al. rTMS pre-treatment effectively protects against cognitive and synaptic plasticity impairments induced by simulated microgravity in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 359: 639–647.
- [57] 鲍余, 陈颖, 曾贵荣, 等. 人参总皂苷对尾吊模拟微重力大鼠学习记忆损伤和焦虑的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(7): 49–56.
- Bao Y, Chen Y, Zeng GR, et al. Protective effect of total ginsenoside ginseng root on learning and memory impairment and anxiety in rats induced by hindlimb suspension [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formul*, 2021, 27(7): 49–56.
- [58] 王婷梅, 张永亮, 王艳丽, 等. 尾吊对大鼠海马组织学习记忆及凋亡相关蛋白表达的影响 [J]. *航天医学与医学工程*, 2016, 29(4): 235–239.
- Wang TM, Zhang YL, Wang YL, et al. Effects of tail-suspension on memory and apoptosis related protein expression in rat hippocampus [J]. *Space Med Med Eng*, 2016, 29(4): 235–239.
- [59] Wang TM, Chen HL, Lv K, et al. iTRAQ-based proteomics analysis of hippocampus in spatial memory deficiency rats induced by simulated microgravity [J]. *J Proteomics*, 2017, 160: 64–73.
- [60] 陈怡西, 王琼, 张永亮, 等. 模拟失重大鼠的抑郁样行为学表现 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(17): 141–145.
- Chen YX, Wang Q, Zhang YL, et al. Depressive behavioral on rats of simulated weightlessness [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formul*, 2014, 20(17): 141–145.
- [61] 张永亮, 陈海龙, 王婷梅, 等. 尾吊复合隔离导致的大鼠抑郁样行为研究 [J]. *航天医学与医学工程*, 2017, 30(6): 401–405.
- Zhang YL, Chen HL, Wang TM, et al. Study on depression-like behavior induced by tail suspension combined with isolation in rats [J]. *Space Med Med Eng*, 2017, 30(6): 401–405.
- [62] Wang Q, Dong L, Wang M, et al. Dammarane sapogenins improving simulated weightlessness-induced depressive-like behaviors and cognitive dysfunction in rats [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 638328.
- [63] Zhai HB, Shang XL, Fu JX, et al. Rapamycin relieves anxious emotion and synaptic plasticity deficits induced by hindlimb unloading in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 677: 44–48.
- [64] Xu T, Lu C, Feng L, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry-based urinary metabolomics study on a rat model of simulated microgravity-induced depression [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 165: 31–40.
- [65] Shang XL, Xu B, Li Q, et al. Neural oscillations as a bridge between glutamatergic system and emotional behaviors in simulated microgravity-induced mice [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 317: 286–291.
- [66] 秦海波, 王峻, 白延强, 等. 60 d -6°头低位卧床对个体情绪的影响 [J]. *航天医学与医学工程*, 2010, 23(3): 163–171.
- Qin HB, Wang J, Bai YQ, et al. Effect of 60 d -6° head-down bed rest on the subjects' emotion [J]. *Space Med Med Eng*, 2010, 23(3): 163–171.
- [67] 陈思佚, 赵鑫, 周仁来, 等. 15 d -6°头低位卧床对女性个体情绪的影响 [J]. *航天医学与医学工程*, 2011, 24(4): 253–258.
- Chen SY, Zhao X, Zhou RL, et al. Effects of 15 d -6° head-down bed rest on emotion of female subjects [J]. *Space Med Med Eng*, 2011, 24(4): 253–258.
- [68] Criswell-Hudak BS. Immune response during space flight [J]. *Exp Gerontol*, 1991, 26(2–3): 289–296.
- [69] Crucian B, Sams C. Immune system dysregulation during spaceflight: clinical risk for exploration-class missions [J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86(5): 1017–1018.
- [70] 刘炳坤, 祝郁, 李志利, 等. 30 天-6°头低位卧床对男性有氧运动能力的影响及其防护策略(英文) [J]. *航天医学与医学工程*, 2014, 27(4): 235–240.
- Liu BK, Zhu Y, Li ZL, et al. Effects of 30 d -6° head down bed rest on male aerobic capacity and its protection strategy [J]. *Space Med Med Eng*, 2014, 27(4): 235–240.
- [71] 谈诚, 曹毅, 张丽芬, 等. 15 d -6°头低位卧床对女性立位耐

- 力的影响 [J]. 航天医学与医学工程, 2011, 24(4): 246-252.
- Tan C, Cao Y, Zhang LF, et al. Effects of 15 d -6° head-down bed rest on female orthostatic tolerance [J]. Space Med Med Eng, 2011, 24(4): 246-252.
- [72] 刘炳坤, 陈文娟, 李志利, 等. 15 d -6° 头低位卧床对女性运动心肺功能影响及对抗措施效果 [J]. 航天医学与医学工程, 2011, 24(4): 241-245.
- Liu BK, Chen WJ, Li ZL, et al. Effects of 15 d -6° head-down bed rest on female cardiopulmonary function and effectiveness of some countermeasures [J]. Space Med Med Eng, 2011, 24(4): 241-245.
- [73] 宋锦苹, 张洪玉, 钟萍, 等. 尾吊、噪声及两因素复合对小鼠免疫功能的影响及柞木多糖的防护作用 [J]. 航天医学与医学工程, 2013, 26(6): 459-462.
- Song JP, Zhang HY, Zhong P, et al. Effects of tail-suspension and(or) noise exposure on immune function in mice and the protection of cudrapolysaccharide [J]. Space Med Med Eng, 2013, 26(6): 459-462.
- [74] 郝彤, 李俊杰, 杜芝燕, 等. 模拟微重力环境下虫草多糖促进淋巴细胞增殖和 CD 分子表达的实验研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(5): 1212-1215.
- Hao T, Li JJ, Du ZY, et al. Cordyceps sinensis enhances lymphocyte proliferation and CD markers expression in simulated microgravity environment [J]. J Exp Hematol, 2012, 20(5): 1212-1215.
- [75] Lescale C, Schenten V, Djeghloul D, et al. Hind limb unloading, a model of spaceflight conditions, leads to decreased B lymphopoiesis similar to aging [J]. FASEB J, 2015, 29(2): 455-463.
- [76] Setogawa A, Kawai K. Measurement of intraocular pressure by both invasive and noninvasive techniques in rabbits exposed to head-down tilt [J]. Jpn J Physiol, 1998, 48(1): 25-31.
- [77] 宫玉波, 张文倩, 郭小华, 等. 醋甲唑胺干预尾吊 2 周失重模型大鼠眼压和视网膜、脉络膜厚度的变化 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(14): 2238-2242.
- Gong YB, Zhang WQ, Guo XH, et al. Methazolamide effects on intraocular pressure, retinal and choroidal thickness in rats with tail suspension for 2 weeks [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2022, 26(14): 2238-2242.
- [78] Zhao HW, Zhao J, Hu LN, et al. Effect of long-term weightlessness on retina and optic nerve in tail-suspension rats [J]. Int J Ophthalmol, 2016, 9(6): 825-830.
- [79] 韩浩伦, 吴玮, 余萌, 等. 雌激素对模拟失重及飞船舱内噪声下豚鼠内耳 Caspase-3 表达的影响 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2013, 21(5): 509-514.
- Han HL, Wu W, Yu M, et al. Effects of estrogen on the expression of Caspase-3 in guinea pigs inner ear under the compound factors of simulated weightlessness and noise in spaceship [J]. J Audiol Speech Pathol, 2013, 21(5): 509-514.
- [80] 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.

[收稿日期] 2022-05-09