

文章编号: 1004-7220(2025)06-1389-21

· 专家论坛 ·

极端环境免疫损伤与防护研究进展

张弩, 张瑜芝, 彭瑞宁, 王思洁, 徐大森, 潘澄薇, 张豪, 刘希汝, 张盼, 续惠云, 杨慧

(“空天特殊环境生物诊疗与防护技术装备”教育部工程研究中心;

西北工业大学生命科学与技术学院, 特殊环境生物力学与医学工程研究中心, 西安 710072)

摘要: 空天地海等多种极端环境会造成人体重要组织器官损伤, 严重威胁人员生命健康和安全保障, 制约了人类探索极端环境的步伐。人体免疫系统分布于身体各个组织器官, 并与其他组织特异性细胞/细胞群相互联系构成庞大的三维结构和复杂的调控网络, 通过其相互作用维持免疫稳态, 并介导机体的损伤修复过程。在极端环境下, 各种环境因素直接或间接地被人体感知并传导至各个组织器官, 影响了细胞力学微环境的变化, 并通过不同的力学信号传导方式和调控网络改变免疫细胞的结构、调控免疫细胞的功能, 从而影响人体的免疫稳态及损伤修复过程。因此, 开展极端环境引起的免疫损伤过程研究, 有助于阐明极端环境人员损伤规律及免疫修复的力学生物学机制。为进一步深入揭示极端环境造成人体免疫系统损伤的规律、极端环境调控免疫系统响应的机制, 本文对近年来国内外关于极端环境机体免疫损伤的研究进展进行总结, 介绍了多种极端环境的地基模拟实验方法, 明确了极端环境对机体免疫系统的损伤情况, 并简述了机体免疫系统感知和响应极端环境的力学生物学机制, 为未来极端环境探索和资源利用研究提供一些理论依据。

关键词: 极端环境; 免疫损伤; 细胞力学响应; 力学生物学机制

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2025.06.003

Research Progress on Immune System Injury and Protection in Extreme Environments

ZHANG Nu, ZHANG Yuzhi, PENG Ruining, WANG Sijie, XU Dashen, PAN Chengwei, ZHANG Hao, LIU Xiru, ZHANG Pan, XU Huiyun, YANG Hui

(Engineering Research Center of Chinese Ministry of Education for Biological Diagnosis, Treatment and Protection Technology and Equipment; Research Center of Biomechanics and Medical Engineering in Special Environments, School of Life Science and Technology, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China)

Abstract: Extreme environments in aerial, terrestrial, oceanic, and space conditions pose significant threats to human health and safety by damaging critical tissues and organs, thereby limiting the progress of human exploration. The immune system is distributed throughout various tissues and organs within human body, and interacts with other tissue-specific cells or cell communities, to form an extensive three-dimensional structure and a complex regulatory network. Through these interactions, the immune system maintains immune homeostasis and orchestrates the tissue injury recovery processes. Under extreme environmental stress, various stress factors are sensed, and transmitted, either directly or indirectly, into different tissues and organs of the body,

收稿日期: 2025-12-05; 修回日期: 2025-12-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(12002285), 陕西省自然科学基金项目(2025JC-YBMS-044)

通信作者: 杨慧, 教授, 博士生导师, E-mail: kittyyh@nwpu.edu.cn

ultimately affecting the cellular mechanical microenvironment. These biomechanical cues further reshaping immune cells by altering their structure and modulating their function through distinct mechanotransduction signaling pathways and regulatory networks, ultimately disrupting overall immune homeostasis as well as the injury recovery capacity. Therefore, investigating the immune injury processes induced by extreme environments is crucial for understanding the patterns of human damage and underlying the mechanobiological mechanisms of immune recovery. To further deepen understanding of the injury patterns to the human immune system in extreme environments, and clarify the mechanisms of extreme environmental factors on immune responses, this review summarizes the latest advances on immune damage caused by extreme environments. It introduces various ground-based simulation experimental method for extreme environments, clarifies the impact of these environments on the immune system, and outlines the mechanobiological mechanisms by which the immune system perceives and responds to these stimuli. This review aims to provide a theoretical foundation for future research on extreme environment exploration and resource utilization.

Key words: extreme environments; immune injury; cellular mechanical response; mechanobiological mechanisms

随着科技的快速发展和进步,人类的探索范围不断扩大至空天地海各个领域,也面临着各种极端环境的挑战。与此同时,面对日益增长的国防战略、环境资源开发利用及重大科研探索任务的需求,为太空、深海、极地、高原等极端环境下人员的生命健康和安全保障提出了更迫切的需求。人在进入各种极端环境时,将面临多种复杂因素的作用,例如,太空探索过程中航天员将遭受空间微(失)重力、弱磁场、强辐射等^[1];潜水员在深海探索过程中面临的高压环境^[2];高原环境中的低压、低氧^[3];舰载机起降及航天员返回舱降落时的动态冲击^[4]等。已有的研究表明,上述极端环境中的各种复杂因素均能够单独或联合引起机体重要组织器官的损伤,威胁相关人员生命健康安全^[5]。免疫系统是人体生命活动的重要组成部分,是机体执行免疫应答及免疫功能的重要结构,具有识别和排除“异物”、清理和修复受损组织、维持机体内环境稳定和生理平衡的功能。而极端环境下的多种复杂因素,一方面能够打破机体免疫稳态,直接影响机体免疫防御,另一方面也能够造成其他多种组织、器官损伤,进而激活机体免疫应答和免疫修复过程,间接对免疫系统造成影响。因此,亟需对极端环境下机体免疫系统的动态变化规律进行深入研究,以理解机体组织、细胞对极端环境的响应规律,揭示极端环境下机体损伤及免疫修复的分子机制。然而,由于极端环境的不可及性,为了更加便捷、快速开展上述研究工作,各种地基模拟实验平台以等

效模拟各种极端环境中的单一或多个复杂因素则必不可少。本文通过总结多种极端环境下机体组织损伤及免疫修复过程中生物力学和力学生物学领域内的最新研究进展,系统介绍多种极端环境的主要特点,分别概述上述极端环境对机体组织损伤的影响,总结多种极端环境因素的模拟方法和实验平台,阐述机体损伤修复的细胞、分子机制及相关防护措施,为极端环境下人类健康生命保障和特种医学防护提供参考。

1 极端环境的定义和分类

极端环境是指自然环境中存在的一些普通生物不能生存的特殊区域,例如微重力、超重力、动态冲击、高压、低压、低氧、辐射和磁场等^[6]。不同的极端环境对人体免疫系统造成不同程度的影响,空天地海的极端环境因素主要存在以下几种类型。

1.1 空间微重力

重力在所有陆生生物的功能和特性的形成和发展过程中发挥着极其重要的作用。太空探索和地球表面的物体所受的有效重力是由地球重力与其运动产生的离心力共同决定的。空间微重力是太空中近乎失重的环境。如果物体的有效重力加速度(有效重力与物体质量的比值)与地面重力加速度比值小于1,则称物体处于低重力水平。载人航天器在轨道上运行时,在不考虑稀薄大气产生的气动力和反作用姿态控制力时,航天器所受到的离心力近似地与所受到的地球引力相抵消,因此可以

认为载人航天器及内部的航天员处于失重环境中。但严格地讲,航天员是处在微重力环境之中,此时的重力量级为 $10^{-4} \sim 10^{-3} g$,并非真正为 $0 g$ 水平^[7]。而一个“静止”的微重力环境需要在足够远的深空中,以便通过衰减将重力的影响降低到几乎为零。

1.2 超重力

超重力是指物体所受重力大于地球对其的引力,通常表示为大于 $1 g$ 的环境。为了克服地球引力,航天器在发射升空过程中,依靠火箭的动力,逐步加速至入轨速度。在加速过程中,加速度产生的惯性力作用,使载人航天器中的航天员处于超重状态。飞船发射时超重过载可达到 $5 \sim 8 g$,航天飞机可以控制在 $3 g$ 的水平^[8]。航天器完成轨道飞行返回地面的过程中,离轨段制动火箭的动力减速和再入大气层的气动减速,也会使航天器中的航天员承受很大的过载,其持续时间和峰值与航天器返回时的再入角和航天器本身的动力状态有关。

1.3 动态冲击

空间探索过程中航天员的起飞、返回舱回收时的跌落撞击、舰载机飞行员的着舰等过程会面临冲击载荷作用对人体组织器官造成极大的危害,甚至危及生命。冲击加载过程中主要面临的是冲击波作用,其类似于声波,是一种高速高压波。Friedlander 曲线很好描述了开放空间下的冲击波波形结构,压力会从 1 个标准大气压 (101.325 kPa) 断层跃迁至最大压力(激波厚度与传播介质的平均自由程相当,宏观上可以认为是间断面),在跃迁的同时也会给予质点极大的加速度,这个最大压力称为峰值压力或者超压值,该波形显示了压力的跃迁方式和指数衰减后的负压阶段^[9](见图 1)。冲击压力的峰值是由冲击产生过程中的总能量决定,并且该峰值会以距离的 3 次方的速度衰减,波速和压力衰减速度则由传播介质决定,例如,液体的平均自由程和黏性系数远小于空气,可压缩性远低于空气,那么冲击波在液体中的传播衰减就远远小于空气介质中传播^[9]。此外,冲击波与声波一样也会出现反射叠加现象,封闭空间里压力就会反复叠加,超压会被极大地放大且持续时间也相应延长,这时冲击波的损伤能力就远远大于开放空间。

当冲击波作用于人体时,冲击波波形中的超压

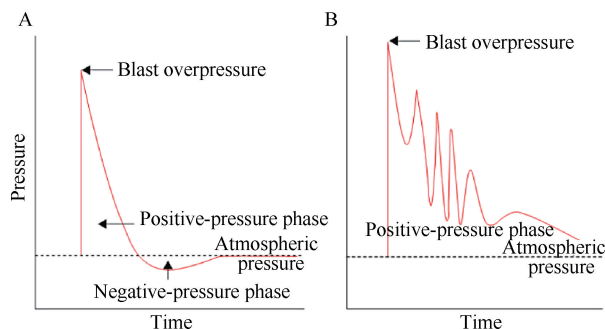


图 1 典型冲击波的压力-时间变化曲线(引自文献[9,15])

Fig. 1 Typical pressure-time variation curve of a shock wave (from references [9,15])

注:(A)开放场地爆炸冲击波;(B)在封闭环境下,冲击波出现反射叠加现象,超压被放大且持续时间也相应延长。

和负压特性是对机体造成直接损伤的物理方式,这种直接损伤也被称为原发性冲击伤(primary blast injury, PBI)。这种损伤与弹片伤、烧伤或其他次生损伤不同,这种闭合性损伤是内在损伤,即使伤员体表完好无损但是外轻内重,伤情表现复杂且发展迅速,并具有长效性和终身性^[10-12]。1950年,Scharadin^[13]详细描述了冲击波在机体中破坏的3种主要方式:撕裂、内爆和剪切/惯性。当冲击波接触到人体时,会以人体各个组织为介质继续传播,由于人体体内液固等界面(如血管内壁与血液界面)极多(波阻抗不相等的相接触的界面),而应力波在不同材质的界面传播时会产生反射和透射,透射部分依然是压缩波的传播,而端面反射部分则是拉伸波的形式传播,这就会使得两个界面产生分离(撕裂)现象,液体中甚至会引发空化现象;当冲击波传播到空腔器官(主要为肺泡)时,由于气体较大的可压缩率,超压阶段会首先急剧压缩空气体积,当冲击波到负压阶段时空气会迅速膨胀释放能量造成空腔器官的破坏;剪切/惯性效应在病理生理学上作用方式与汽车碰撞相似,邻近位置不同材质的组织在超压阶段获得不同的速度,这就会出现位移差,这种位移差就是对组织器官的剪切破坏^[10,14]。

1.4 高压/低压

高压环境是在对深海探索过程中需要克服的主要障碍。深海是指海洋中深度在 200 m 以下的区域,约占海洋总体积的 95% ,被认为是最大但探索最少的地球生物群落^[16-17]。黑暗、低温和高压是这

些区域的主要特征,其中深海高压是限制人类探索最重要的原因^[18]。由于处于液体中的物体除获得其下方液体的浮力外,还需要承受其上方液体的压力,这种施加到物体上的压力统称为静水压力。静水压力与液体深度、密度以及所处位置的重力加速度成正比。静水压力(p)的计算公式为:

$$p = \rho gh$$

式中: ρ 为液体密度; g 为重力加速度; h 为所处液体深度^[19]。因此,在深海中静水压力可以达到几百至上千倍大气压,这种高压会挤压任何带有气室的器官(如肺、鱼漂等),对生物的生存和海洋探测都带来了巨大的挑战。因此,在没有适当保护的情况下,人体和生物体会受到严重伤害。此外,高压环境对物理和化学过程有显著影响。例如,高压可以改变物质的相态和溶解度,促进一些化学反应的进行。高压还可以改变水的密度和流动性质,影响海流和海洋环流模式^[20]。

除高压之外,低压环境也是常见的极端力学环境,通常存在于高海拔地区,伴随着低氧环境共同作用。

1.5 高压氧/低氧

高压氧环境是指空气中氧分压高于常规大气的极端环境,如深海潜水供氧、高压氧疗等^[21]。由于空气中氧气浓度较高,氧分子更易溶解到生物体内的液体中,包括血液和组织液等。这增加了氧气在生物体内的溶解度,从而促进血氧饱和度的提高,提高了氧气的输送效率,使身体各个组织和器官获得更多的氧气,以满足身体组织和细胞的需求^[22-23]。

低氧环境是指氧分压降低的环境^[24]。在大气层中,氧气浓度随着海拔的升高而逐渐下降。因此,高海拔地区、太空、高空飞行或特定的工作场所都可能存在低压低氧环境。在高海拔地区,氧气浓度通常下降至12%~14%,在这种环境下,氧气供应不足,身体代偿性地增加血流量和红细胞携氧能力,会导致高山病等健康问题^[25]。

1.6 其他常见的极端环境因素

除上述几种极端环境之外,在空间环境中还存在其他类型的极端环境因素。例如空间辐射和亚磁场环境。空间辐射环境是一个复杂的场环境,由跨越多个数量级能量的带电粒子组成。目前,国际

空间站在大约350 km高度绕地球运行,承受的辐射剂量率为0.4~1.0 mSv/d,为地球表面辐射水平的100倍^[26]。而对于开展除月球、火星探测等近地轨道以外的深空探测任务时,深空的宇宙射线当量为(1.84±0.30) mSv/d,因此航天员将受到更大范围的宇宙射线的影响^[27]。此外,人类在太空探索过程中,脱离了地球磁场保护,太空亚磁场环境带来的负面效应同样不容忽视^[27]。

2 极端环境的模拟方法

2.1 微重力的地基模拟

迄今为止,对于研究微重力的空间生物学方式主要分为两种:空间或近地飞行和地面模拟装置。其中,空间或近地飞行搭载实验能够严格地进行真正的微重力环境对机体生物学效应的研究,包括有人造卫星、探空火箭、空间轨道舱、宇宙空间站等,这些天基模型为实验开展提供了较为理想的试验平台,但空间的极端环境中存在的强辐射、弱磁场等其他干扰因素,也会进一步诱发机体产生一系列异常的生物学效应,从而难以保证实验条件的专一性和实验结果的准确性,同时,由于空间飞行受到飞行次数、生物安全和携带体积等因素的限制,大多数地面模拟微重力和超重效应的研究方式被广泛应用。

2.1.1 回转仪 回转仪是基于2个独立的且相互垂直的转轴驱动外框和内框按照一定的速度和方向转动,使作用于物体上的重力方向持续发生变化,地球引力矢量在转动1周的过程中产生的矢量和为零,即所谓的零重力,同时细胞还会受到一定的惯性力^[28]。该装置简单、经济、易操作和控制,可重复进行多次实验,适用于细胞、动物以及植物等的模拟微重力处理,可应用于个体对重力的感知、传导以及感应等,但受限于实验对象的尺寸和重量^[29]。

2.1.2 旋转式细胞培养系统(RCCS) RCCS系统主要是由同轴旋转的细胞培养皿和氧化器组成。实验时将此系统内充满细胞培养所需的培养基,通过不断地调节转速使其内部的实验样品处于相对悬浮静止状态。在此过程中,系统内的细胞在离心力、重力以及科式力的共同作用呈现出悬浮状态,从而实现对实验样品的模拟微重力处理。该仪器

适用于细胞、胚胎以及组织等物质的模拟微重力处理,同时需要设置恰当的设备转数以达到模拟微重力效应^[30]。

2.1.3 大梯度强磁场装置 随着超导技术的发展,大梯度强磁场抗磁悬浮技术应运而生,该技术可作为一种新型的长时间稳定悬浮抗磁性物质的模拟微重力技术。这种通过磁悬浮技术模拟微重力的方法与其他地基模拟微重力技术在本质上不同,因磁场力与重力一样,是一种体积力(body force),因此抗磁悬浮模拟微重力技术在本质上更接近于空间微重力状态。抗磁悬浮模拟微重力的优点在于超导磁体产生的大梯度强磁场具有良好的稳定性,可长期提供模拟微重力条件,可进行模式动物、植物、微生物、组织、细胞和分子等多层次的生命科学研究工作^[31]。

2.1.4 抛物线飞行 用特制飞机进行连续的抛物线飞行创造超重-微重力-超重环境的循环,微重力时间可达到20~30 s,微重力精度可达 $10^{-3} \sim 10^{-2} g$ 水平。微重力飞机在抛物线飞行的上升端做减速运动,在抛物线飞行的下降端做加速的自由落体运动,在抛物线飞行至顶端及其附近,由于受到惯性因素的影响,飞机本身和其内部所有未固定的物体所受到的离心力与重力的矢量合力接近为零,故而处于微重力状态。该装置具有成本较低、重复效果好、准备周期较短等优点^[32]。

2.1.5 落塔 该设备的实验原理是基于物体的自由落体运动,它可以通过采用大型落塔或落管装置,使实验平台与实验对象自高处自由下落(下落加速度为地心加速度 g),系统内部在下落过程中呈现 $10^{-5} \sim 10^{-4} g$ 的三维空间的微重力环境状态。但是,由于该系统产生的微重力加载的有效时间较短,该装置多用于航天工程学方面的研究,很少用于空间生物学研究^[33]。

2.1.6 尾部悬吊法 动物尾悬吊模型指大鼠或小鼠的尾悬吊模型,该方法在1981年由Morey Holton提出后,经空军军医大学航空航天医学系改进,建成了保持小动物呈头低位(约 -30°)、尾部无创悬吊可达120 d的长期研究模型^[34]。

2.1.7 水浮法/干浸法 水浸法的原理是利用水的浮力来抵消重力,又被称为“中性浮力模拟微重力”。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 $34 \sim 35^\circ\text{C}$ 。但由于长时间浸泡对皮肤有影响,此模型最多维持12 h。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,不适用于防护措施的短期验证^[29]。

2.1.8 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 $+4^\circ$ 到 -15° 不同的角度模拟航天失重效应,也有 $+45^\circ$ 的实验报道。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, -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^[35]。

2.2 超重力的地基模拟

航天员在发射和返回地球期间暂时暴露在超重重力环境下,同时军事飞行员在某些运动科目中,如赛车、摩托车、雪橇等过程会短暂暴露于超重重力环境。目前大部分用于超重重力模拟的实验平台装置为离心机,其特点是转速控制精度高,速度和样品的倾斜角度可以调节,以获得所需的超重重力。离心机也用于在国际空间站和宇宙飞船上进行 $1 g$ 对照实验^[36]。

2.3 动态冲击的模拟

2.3.1 基于生物激波管的动物冲击损伤模拟 国内外常见的冲击伤建模方式主要有3种:TNT炸药爆炸、水下爆炸及生物激波管^[37]。在早期的冲击损伤研究中炸药爆炸是主要的致伤方式,但冲击波的叠加效应导致爆炸峰值压力相对自由场提高8倍且持续时间延长,而且炸药爆炸操作危险,技术要求高。水下爆炸模型会产生高能量的冲击波和空化效应导致的水下气泡。水下冲击波具有传播速度快、超压峰值高、冲量大、持续时间短等特点。在相同的冲击条件下,水下冲击波的传播速度比空气冲击波快4倍,超压峰值可达到空气冲击波的200倍,冲量是空气冲击波的8.48~11.80倍^[38]。但是水下爆炸冲击同样面临峰值叠加、技术要求高的限制条件。因此,为提高实验可控性、稳定性和再现性,需要一种能在受控的实验室环境下激发真实冲击波形的装置。

生物激波管是目前发展最完善、应用最广泛的一种^[11]。它的基本结构是一根两端封闭的柱状长

管,中间用一张膜片隔成两个区域。其中,一侧通过充入高压气体驱动膜片破裂,高压气体膨胀产生快速运动的激波并向另一区域传播(见图2)。激波管的优点主要有:①可以多次、重复地模拟的冲击波力学效应,不受环境条件影响;②方便测试和记录,电生理仪、传感器和相机等设备可以接近激波管,可以实时动态地对冲击过程进行测量;③冲击波的超压、波形等参数可以通过改变激波管组件来调节控制;④动物损伤程度具有一致性和可重复

性;⑤室内、外均可开展操作,避免了实验动物的长途运输,节省了人力和成本。但是激波管同样存在一定的缺点,激波管产生的冲击波缺乏爆炸冲击波中存在的谐波,这可能会影响伤害的严重程度。其次,在相同的冲击条件下,地形、气候、人员防护和姿势等许多因素都可能影响波形参数和伤害程度。此外,激波管是一种大型固定设备,单个激波管模拟冲击波的能力是有限的,通常需要搭配多种高压气体和其他支持系统,对普通实验室的准入门槛较高。

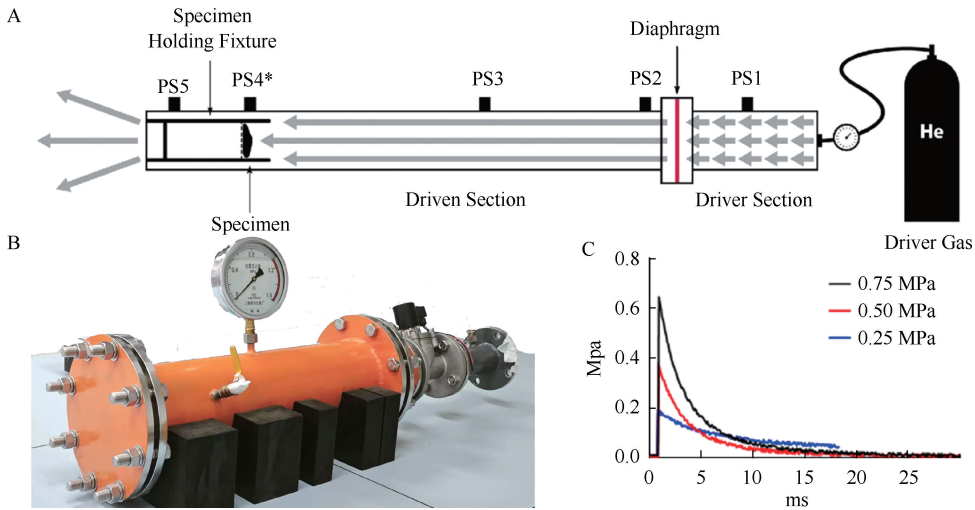


图2 激波管的基本原理^[39]及西北工业大学激波管实验平台

Fig. 2 Basic principle of shock tubes^[39] and the shock tube experimental platform at Northwestern Polytechnical University

注:(A)激波管的基本原理,柱状空管被隔膜分为两个区域,高压气体压缩膜片破裂,产生可快速运动的激波向后段传播;(B)、(C)分别为西北工业大学激波管实验平台使用的激波管装置及其激发的不同峰值压力激波的波形图。

2.3.2 体外细胞动态冲击模拟方法 对离体细胞的冲击损伤实验环境构建中,采用激波管或者水下爆炸的形式是可以非常直观地施加冲击载荷于离体活细胞上,例如 Arun 等^[40]以激波管构建的细胞冲击平台;Sawyer 等^[41-42]分别以水下爆炸和激波管的形式构建了细胞冲击实验平台。由于这两种方式对环境 and 场地有非常高的要求,因此 Scott 冲击加载平台成为了近年来主要的实验方式。Nakadate 等^[43]也对该装置做出了优化,建立了一套落锤式冲击损伤装置,其模拟范围为 $-98.07 \sim 2\,000$ kPa,借鉴了针筒的活塞推进,以实现离体组织、细胞的单次冲击加载。采用液体冲击的方式加载极大地简化了实验条件要求,并且提高了精度和降低了重复难度,冲击波(弱激波)在液体中是以应力波的形式进行传播,但是,Scott 加载方式会出现对细胞的

多次加载,不能够模拟单次冲击加载的真实环境。

为了深入理解冲击伤在机体组织损伤、免疫修复和器官重建过程中各种细胞及其微环境的动态变化机制,明确组织器官的动态冲击动力学行为,尤其是微观层面上冲击载荷作用下细胞生物学行为的变化规律,解释各类型细胞响应动态冲击载荷的力学生物学机制,基于上述国内外研究工作的基础上,本研究团队设计、搭建并表征了一套基于霍普金森杆的、能够对离体细胞开展单次冲击压缩加载的冲击模拟平台^[44]。该模拟平台在目前液体-固体结构应力波的理论研究基础上,参考水锤理论模型,以注射器针筒为模型,在理论层面分析了内部液体的冲击载荷加载情况。与此同时,霍普金森杆是目前最有效最广泛使用的冲击力学应力加载平台,它可以便捷有效地对脉宽、幅值、冲量及加

速度等物理参数进行调控,以建立符合各种冲击情况的体外细胞模型。霍普金森压杆技术包括了2个直杆与两杆间的被试样品组成。其中,2个杆分别被称为入射杆和投射杆。在入射杆的端面(没有与试样接触的端面,一般为长杆,距离较远)制造沿入射杆传播的应力波,这一应力波被称为入射波。当应力波到达杆与试样的接触面时,将分为两个较小的波。其中,透过试样传入投射杆并导致试样产生塑性形变的波被称作透射波;另一个在端面反射并沿入射杆返回的波,称为反射波。目前大多数是采用在杆上粘贴应变片来测量

由应力波引起的应变。在假设试样形变均匀的前提下,其应力、应变能通过记录的入射波、反射波以及透射波的幅值计算得到。在压杆实验中,共轴的入射杆和投射杆共同夹着试件,其中,在撞杆经空气压缩炮打出后,由入射杆承受撞杆撞击,透射杆撞在动量吸收装置上(通常为软金属),电阻应变片则被安装在入射杆和透射杆上,用于记录两个杆的形变情况。

由于充有细胞液的注射器针筒是较好的液体-固体结构,因此,采用其作为细胞加载装置来构建细胞单次压缩加载的冲击损伤实验平台(见图3)。

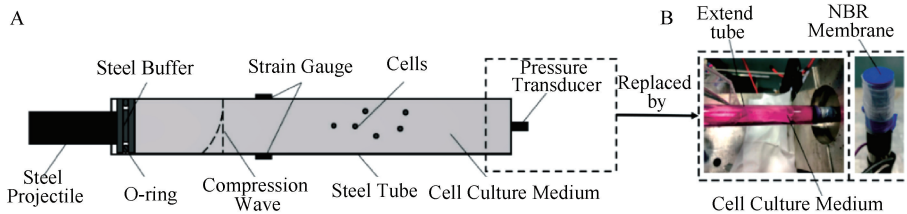


图3 基于霍普金森杆的细胞冲击损伤实验平台

Fig.3 Hopkinson bar-based cellular impact injury experimental platform

注:(A)以注射器针筒为基础的细胞单次动态冲击加载装置;(B)加载装置末端为开放结构,以确保加载的应力波沿后端释放,减少波的反射。

在加载过程中,落锤式的加载方式可以将应力波有效地控制在较小的幅度和加速度内,入射杆上的应变片能采集撞击产生的应力波数据,质量块的阻挡作用使入射杆仅对针筒推头进行单次撞击以实现单次应力波加载,使用压电式传感器来测定针筒内液体的真实压力值。

实验过程中,细胞培养物被放入针管活塞之中,通过专门设置的支撑装置固定。随后,摆杆发射子弹撞入射杆,在入射杆中产生一系列压缩应力波向针管活塞方向传播,应力波传至杆端和针管活塞界面时,一部分反射为拉伸波反向传播,另一部分传入针筒中。随后,以压缩应力波的形式对包含免疫细胞的培养物进行冲击加载,模拟组织液受到冲击载荷的情形。

2.4 深海高压环境的模拟

随着近些年技术的发展,目前已经可以实现深海高压的原位模拟研究。在实验室研究中,可以使用高压容器或高压反应器等设备,通过改变容器内的压力来模拟深海环境中的高静水压。将细胞或

生物组织置于高压容器内,通过调节容器内的压力,将高静水压加载在细胞或机体上^[45]。常见的深海高压模拟实验平台主要包括以下几种类型。

深海高压生物实验箱:这是一种可以模拟深海高压环境的实验装置,可以用来研究深海生物的适应性和生存机制。其基本原理是通过增加水的压力来模拟深海高压环境,可以调节的参数包括温度、光照强度、溶解氧、酸碱度等环境因素,最终实现了对深海生物生理、生化、行为等方面的研究。局限性是其容积和复杂度限制了研究的深度和范围^[46]。

深海高压细胞实验平台:这是一种可以模拟深海高压环境下细胞生存的实验装置,基本原理是通过增加介质的压力来模拟深海高压环境,可以调节的参数包括温度、pH值、溶解氧、营养物质浓度等环境因素,最终实现了对细胞生长、代谢、信号传导等方面的研究^[47]。适用于细胞的研究,局限性是其复杂度和可操作性限制了对细胞种类和实验方案的选择。

高压密闭舱:此种加压设备开发较早,主要用于执行实验室内的分析和操作。根据实验的需要,密闭舱中可选择液体或气体为施压对象,使用液压泵对容器内液体或气体施压至实验压力^[48]。在密闭舱上通常配备压力表、安全阀等可以实时监测舱内压力情况,同时可按照实验要求对舱内加压/减压进程进行精细化操作。此外,对于一些需要满足培养条件的高压力密闭舱,通常还配备用热夹套、环境传感器、观察窗、进出气体阀门等,在模拟高压环境的同时,检测培养物的生长、发育及生化过程。此种设备可满足实验室基本要求,易操作和实现,然而由于压力舱选用材料的限制,可模拟的深海高压范围有限。

微流控装置:微流控技术是一种利用微流体通道和微型装置来控制 and 操作微小液体的技术。微流控技术可以使用微型装置来创建不同的流体通道和障碍物,通过改变通道中流体的流速和压力来模拟静水压力。此外,还可以使用微型泵和阀门等控制元件来实现对流体流速和压力的精确控制,以模拟不同的静水压力环境。此种设备中可以加载细胞,探究不同压力对细胞行为和生理的影响^[49]。

2.5 高原低压低氧环境的模拟

在空天地海的多种极端环境场景中,高海拔环境下的低压低氧是重点关注的力学因素。目前,已建立了多种模拟高原低压低氧环境的实验平台,常见的模拟实验平台如下。

低压低氧实验室:这种模拟实验平台主要通过机械装置在密闭室内降低氧气浓度和气压来达到低压低氧的环境^[50],该实验平台主要针对于生物、物理、化学领域的基础实验需求,但其低压和低氧条件的模拟精度相对较差。

高原实验站:这种实验平台建立在海拔较高的山区,直接利用自然环境中的低氧和低气压条件^[51],适用于需要开展真实模拟高海拔环境的生物学、医学、物理学等研究,且对研究人员的身体素质要求较高。

空间模拟实验室:这种实验平台主要是在实验舱内模拟太空环境下的低氧和低气压条件^[52],主要适用于太空科学、生命科学等领域的部分研究,如研究太空环境对人体健康的影响、太空生物学等。

2.6 高压氧环境的模拟

由于高压氧环境中具有极高的氧分压,临床上,高压氧治疗已成为多种疾病成熟的治疗方式^[53],对改善脑外伤患者的预后,提高治愈率,降低致残率具有重大的现实意义。目前,模拟高压氧环境的实验平台有以下几种。

高压氧舱:高压氧舱是一种专门用于模拟高压氧环境的设备。通常由金属或合金材料制成,通过增加舱内压力并提高吸入氧浓度,以营造高氧分压环境^[54]。在高压氧舱中,实验者需要呼吸纯氧气,因此需要进行专门的氧气供应和循环系统设计,以保证实验者的安全。

压力容器:压力容器可以通过压缩气体或液体来模拟高压环境。通常由高强度的金属或合金材料制成,内部可充入压缩空气或特定混合气体^[55]。

等离子体反应器:等离子体反应器可以模拟高温高压环境下的等离子体反应。常用于材料科学、能源研究等领域^[56]。等离子体反应器通常由高温材料如陶瓷或石英玻璃制成,内部充填高浓度氧气等气体。

3 极端环境对免疫系统损伤的生物学效应

机体内免疫组织器官的微环境由多种生化成分(例如生物大分子、细胞外基质蛋白、基质细胞)和生物物理信号(例如细胞外基质硬度梯度和表面拓扑结构)组成。细胞与细胞的相互作用、细胞的自分泌或旁分泌因子以及微环境信号对免疫细胞的功能和命运决定过程发挥重要作用。在极端环境条件下,多个器官受到损伤,表现出不同程度的炎症反应,因此相应的免疫微环境稳态平衡也会受到干扰。

3.1 免疫系统组成及结构

免疫系统是机体执行免疫应答及免疫功能的重要系统,具有免疫监视、防御、自稳的作用^[57]。机体免疫系统按照功能划分可以分为免疫器官、免疫细胞和免疫分子。

免疫器官为免疫细胞发育成熟提供了适合的微环境,根据各自功能不同,可分为中枢免疫器官和外周免疫器官。中枢免疫器官是免疫细胞发生、分化、发育和成熟的区域,包括骨髓和胸腺^[58]。外周免疫器官是成熟免疫细胞定居的场所,也是淋巴

细胞抵抗外来抗原,产生免疫应答的主要部位,主要包括淋巴结、脾脏和位于胃肠道、呼吸道及泌尿生殖道的黏膜相关淋巴组织等。

免疫细胞通过响应机体损伤或病原微生物侵袭,被活化并发育成熟后迁移至效应部位,通过释放多种免疫分子调节机体免疫应答反应,并介导损伤组织的免疫修复过程。此外,部分免疫细胞也可以通过行使吞噬功能,直接参与损伤组织和病原微生物的清除过程。

免疫分子是免疫系统中关键的调节分子,包括细胞因子、趋化因子、免疫球蛋白和补体等。它们通过调节免疫细胞的活化、迁移和功能,参与免疫应答。细胞因子调节免疫细胞增殖和分化,趋化因子则引导免疫细胞迁移到感染或损伤部位,免疫球蛋白通过特异性识别抗原来中和病原,而补体系统则增强免疫反应,促进病原清除和炎症反应。这些免疫分子协同作用,确保免疫系统的高效和精确响应。

3.2 极端环境导致的免疫损伤效应

3.2.1 对骨髓免疫微环境的影响 骨髓微环境是造血干细胞生成、发育与维持的主要部位,帮助造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)参与终生造血和免疫稳态平衡。在骨髓造血微环境的调控下,骨髓造血干细胞维持着分化为各种免疫细胞谱系的能力^[59]。在微重力、辐射、冲击波和低氧等极端环境中,造血微环境发生了显著的变化。从暴露于微重力环境中的股骨头骨髓中分离的细胞显示,造血分化的关键信号分子呈显著下调趋势^[60]。与此同时,机体红细胞数量上升并发生聚集,表明微重力是导致航天员贫血症状的关键因素。此外,微重力抑制了组织的生长和再生过程,影响了早期间充质干细胞的发育和造血干细胞的分化潜能^[61]。高原低氧环境促进 HSCs 分化为髓系细胞,增加红系细胞转化率,并引起机体慢性炎症。这种炎症反应改变了红细胞和髓系细胞的谱系平衡,减少了红系细胞的增殖^[62]。在单次冲击波加载和急性辐射中已观察到骨髓瞬时衰竭,导致了急性辐射暴露的造血祖细胞群体的比例和谱系分化的长期改变^[63]。长期、较低的辐照可能导致骨髓恶性肿瘤,而高剂量辐射暴露会直接破坏骨髓环境。急性辐射综合征患者的病死率与剂量呈正相关。死亡的主要原

因是骨髓微环境被破坏,导致感染和出血。根据广岛和长崎原子弹爆炸以及切尔诺贝利核电站事故的记录,患有急性辐射综合征人群的存活概率随着辐射剂量的增加而下降。大多数患者都呈现异常的骨髓状态,并在暴露于高剂量辐射后的几周或几个月内死亡^[64]。

3.2.2 对脾脏免疫微环境的影响 空天地海极端环境下脾脏的生理反应与骨髓类似。在低氧环境下,由于稳态红细胞生成不足,脾也会发生应激性红细胞生成^[65]。在癌症治疗中,由于缺乏剂量约束,脾脏对放射治疗非常敏感。动物实验结果表明,常规放射治疗会影响脾单个腔室的生理信号和免疫细胞数量。辐射暴露导致脾脏发生萎缩、脾功能下降和白细胞显著减少,而随着脾细胞的耗尽,脾脏往往变得更小。值得关注的是,外周血和脾脏中的白细胞减少具有明显的辐射剂量依赖性。尤其是细胞毒性 T 细胞(CD3⁺/CD8⁺)、CD3⁺ T 细胞、辅助性 T 细胞(CD3⁺/CD4⁺)、B(CD19⁺)细胞和白细胞减少^[66]。此外,模拟微重力和辐射暴露也能够对造血细胞和分离的脾细胞共同产生影响^[67]。

3.2.3 对外周血免疫微环境的影响 在极端力学环境下,外周血的相关免疫指标也发生了显著的变化,具体表现为外周血中免疫细胞表面标志的异常表达和细胞因子的分泌。以高压环境为例,随着体外压力强度和暴露时间的不同,外周血中免疫细胞比例发生明显差异。在潜水任务中,外周血中的中性粒细胞数量增加^[68]。在低氧环境下,虽然免疫细胞的生理功能变化不大,但免疫细胞比例却差异显著。低氧环境处理 3 周后显示 NK 细胞表现出明显的增殖和活化,而 CD4⁺ T 细胞比例则持续快速下降。受试者表现出典型的慢性高原反应症状,如红细胞增多、严重低氧血症。具体地说,与低氧环境下脾脏的生理变化类似,由于氧合血红蛋白水平的下降,外周血中的红细胞显著增加。而改善氧气供应则增加了白细胞、粒细胞和单核细胞的绝对数量,但减少了淋巴细胞数量^[69]。在经历航天飞行的超高重力和微重力后,航天员外周血中白细胞的增殖能力被激活,CD8⁺ T 细胞的免疫记忆和衰老功能受损。T 细胞的数量保持在原来的水平,但它们的免疫应答功能在飞行过程中可能会受到抑制,并在降落后仍将存在^[70]。此外,这些免疫细胞产生的相

应细胞因子也显著增加^[71]。研究发现,航天员在两周的近地轨道飞行后,红细胞和白细胞的总和会减少。当白细胞受到微重力等极端力学环境刺激时,它们会释放一氧化氮和促炎的 IL-6 和 IL-8,并改变活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生水平。由于微重力调节细胞信号转导通路,包括蛋白激酶 C、活化 B 细胞的核因子轻链增强子(NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),因此 T 细胞上的 IL-1 和 IL-2 受体表达也受到影响^[72]。此外,质子辐射暴露同样会以剂量依赖的方式直接减少淋巴细胞的数量^[73]。

3.2.4 对非免疫器官微环境的影响 在极端力学环境下,血管周围的黏膜和免疫细胞也参与了对非免疫器官的免疫调节过程。例如,位于脑膜中的淋巴细胞在小胶质细胞的监督下参与调节大脑中的免疫微环境^[74]。而肺上皮屏障通过表达促进免疫启动程序的主要组织相容性复合体(MHC)-II 分子来调节肺部的免疫应答过程^[75]。爆炸和冲击波会对大脑和肺部造成损害,包括炎症反应。据报道,在遭受爆炸冲击后 28 d 内死亡的大鼠体内,大量吞噬小体填充血管周围巨噬细胞,类似于退行性松果体突起^[76-77]。这表明,极端环境的外力可能会激活松果体中处于静止阶段的巨噬细胞或小胶质细胞。高原低氧环境常使肺泡灌洗液中的白细胞数增加,从而引起炎症反应。此外,高原环境也有可能引发高原脑水肿和高原肺水肿,改变相应部位的免疫微环境^[78]。

3.3 机体免疫应答介导的组织损伤修复过程

3.3.1 机体免疫应答过程 在机体遭受多种极端环境作用导致产生损伤组织碎片后,其中的抗原分子能够被各类免疫细胞捕获识别,并刺激免疫细胞活化、增殖和分化,最终产生多种免疫活性物质以清除抗原,维持机体免疫稳态并诱导组织修复和再生。根据免疫应答识别的特点、获得形式以及效应机制的不同,可分为先天性免疫(innate immunity)和适应性免疫(adaptive immunity)两大类^[58]。

先天性免疫是机体免疫应答的第一道防线,涉及多种细胞类型如单核/巨噬细胞、树突状细胞、粒细胞、NK 细胞和 NK T 细胞。先天性免疫应答识别的抗原不具有高度的特异性,但作用广泛。在初次与抗原接触即能快速发挥效应,既不受抗原物质的

影响,也不因抗原物质的强弱或次数而有所增减,无免疫记忆性。主要包括了各种炎症反应、补体系统分子及各类免疫细胞释放的多种细胞因子。

适应性免疫应答主要是由 T 细胞介导的细胞免疫应答和 B 细胞介导体液免疫应答。在细胞免疫应答过程中,根据 T 细胞免疫应答方式的不同,可以将 T 细胞划分为不同的亚型,主要包括 Tc 细胞、Th 细胞、调节性 T 细胞(Treg)和记忆性 T 细胞(Tm)。其中,Tc 细胞的细胞毒作用能够主动清除含有特定抗原的细胞,如病毒感染的细胞、癌细胞和其他具有病理细胞功能的异常细胞。Th 细胞不会直接攻击受感染的细胞或病原体,而是通过激活多种免疫效应细胞来调节其他免疫细胞活性。例如,Th 细胞介导 B 细胞的抗体产生、Tc 细胞的激活以及增强巨噬细胞(M ϕ)活性。Treg 细胞则通过维持对自身抗原的耐受性、抑制自身免疫性疾病以及抑制其他细胞的免疫反应来调节免疫系统防止机体免疫系统过度反应。Tm 则是活化 T 细胞的子细胞,主要功能是保留对特定抗原的特异性记忆,在相同抗原暴露后能启动快速而强大的免疫反应。在体液免疫应答过程中,成熟的 B 细胞在经过抗原刺激后,在外周淋巴组织特异性 T 细胞辅助下被激活,并进入增殖状态形成生发中心,发生体细胞高频突变、亲和力成熟和类别转换,最终分化为浆细胞产生抗体分子,或分化为记忆性 B 细胞。

实际上,机体的先天性免疫应答和适应性免疫应答相辅相成、协同作用。先天性免疫是特异性免疫启动的基础,适应性免疫所产生的免疫物质又能增强先天性免疫的应答作用。例如,巨噬细胞吞噬、加工、处理抗原物质,并把抗原传递给淋巴细胞,使其产生抗体或淋巴因子,加强杀伤靶细胞的能力。反过来,抗体和淋巴因子的产生也加强了巨噬细胞的趋化、活化和吞噬作用。因此,增强机体的先天性免疫对提高机体的整个免疫功能意义重大。

3.3.2 免疫应答介导的组织修复过程 多数极端环境的效应因素能够引起人体多组织损伤,组织修复过程即在损伤发生后至恢复(或部分恢复)组织结构的过程,对人体在极端环境下的生存至关重要^[79-80]。组织修复过程可以分为 4 个相互重叠的阶段。首先是止血阶段和炎症反应阶段,通常是在

组织损伤后的 0~48 h 之内,包括级联凝血反应、免疫系统和炎症通路的激活等。在组织损伤后的 2~10 d 是新生组织的形成阶段,以多种组织细胞增殖、迁移和心血管的形成为特征,组织功能逐渐恢复。最后是组织重塑过程,这一阶段通常可持续数月,包括多种已活化细胞的凋亡或离开损伤部位,组织重新上皮化等^[81]。

虽然机体免疫系统是抗病原微生物入侵的防御系统,但与此同时,免疫系统在组织损伤修复过程中也发挥关键作用^[82]。通常情况下,组织损伤首先触发凝血级联反应,通过纤维蛋白凝块的组装确保止血,并提供基本的基质结构。随后凝血块中的血小板向局部伤口环境释放生长因子和趋化因子,招募中性粒细胞至伤口处,释放 ROS 等抑菌因子建立免疫防御,并通过释放单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP)等趋化因子招募循环系统中单核细胞的浸润并诱导其分化为巨噬细胞。巨噬细胞是组织损伤修复的关键细胞,在整个损伤及修复过程中行使多种不同的功能。巨噬细胞被损伤部位的促炎刺激诱导,极化为促炎表型(M1 型)介导急性炎症反应,一方面直接吞噬异物颗粒并清除伤口处的组织碎片,另一方面释放细胞因子和生长因子消除损伤部位的缺氧微环境,促进新血管形成和细胞增殖。与此同时,抑炎表型的巨噬细胞(M2 型)由损伤部位的抗炎细胞因子、糖皮质激素、前列腺素等信号诱导,主要参与损伤组织的修复和重塑过程,通过分泌 TGF- β 1 和抗炎细胞因子 IL-10 招募损伤部位的成纤维细胞向修复表型转化并沉积在细胞外基质,参与抑制炎症并协调愈合过程^[79]。在正常愈合条件下, M1 型巨噬细胞在修复早期占据优势,随着炎症和修复阶段的进展,在多种刺激因素下, M1 型巨噬细胞逐渐向 M2 型极化转变。同时急性损伤的炎症反应阶段会逐渐自然消退,并伴随着血管生成、胶原合成和细胞外基质的沉淀过程^[83]。此外,先天性免疫细胞也可以进一步招募淋巴细胞至损伤部位,启动适应性免疫应答过程。例如 T 细胞可以由巨噬细胞分泌的细胞因子募集至损伤部位, Th2 和 Treg 两类 T 细胞亚群是参与组织修复和重塑的关键淋巴细胞,通过分泌转化生长因子促进基质形成,并在愈合后期发挥抗炎功能^[79]。

4 极端环境免疫损伤的作用机制

微重力、超重力、冲击和高压环境是通过力学信号传导影响受试者免疫系统的典型环境。极端微环境影响免疫组织和细胞的力学分子机制取决于细胞膜上的力学感受器。极端环境导致的外部力学刺激、压缩和剪切力的变化以及细胞与邻近细胞和异物的接触等的力学信号,通过力学感受器的感知,转化为细胞内生化信号^[84]。这一过程导致细胞骨架重组、基因调控和/或染色质的表观遗传修饰,最终在调节发育、免疫、炎症、神经退行性变和伤口愈合等方面发挥重要功能^[85]。

目前研究表明,许多参与细胞间通讯的细胞黏附分子能够作为力学感受器,包括整合素、选择素和钙黏蛋白,其中整合素和黏着斑多聚体对于细胞-基质相互作用非常重要。另外一类力学感受器主要包括门控可溶性离子通道受体,例如机械敏感离子通道受体 Piezo1 已被证明可以感知巨噬细胞和 T 细胞中的机械信号。此外,淋巴细胞功能相关抗原 1(LFA-1)作为一种整合素,不仅在细胞迁移过程中充当细胞黏附受体,同时还可以作为第二信号介导 T 细胞激活^[85]。

与此同时,细胞表面的力学信号可以通过细胞骨架和细胞核骨架等细胞内结构进一步传导,并诱导这些结构重组。此外,信号分子(如 Rho GTPases)和转录因子也可以作为力学信号感受器来传递信号并调节细胞骨架动力学和基因表达。例如, Yes 相关蛋白 1(YAP1)作为一种重要的力学感受器,可以感受多种细胞外力学微环境,包括细胞外基质刚度、细胞形状、张力和剪切应力等^[86]。

4.1 骨架-细胞核介导的力学信号传导

细胞外微环境中的力传递到细胞的主要部位是细胞膜,因为细胞膜是与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)发生直接接触的部位。与坚硬表面接触的细胞通常在细胞膜下形成离散的多蛋白复合体,称为黏着斑(focal adhesions, FAs),这是细胞-ECM 相互作用的主要枢纽。黏着斑参与细胞力学感受的主要功能在于感知细胞外环境产生的力学信号并将其转移到细胞骨架,可以分为跨膜层和细胞内层。FAs 的细胞内层由支架蛋白、对接蛋白和信号蛋白组成,它们共同充当 ECM(整合素)和肌动

蛋白细胞骨架之间的桥梁。在组成细胞内 FAs 层的蛋白质中,一些被证明是机械响应的,而另一些则被认为是参与由外向内的信号转导过程,它们对 ECM 组成和力学特性极度敏感^[87]。其中,整合素作为研究较为充分的黏着斑形成蛋白,其对 ECM 配体的亲和力可以被细胞内源力或细胞外力学刺激调控,诱导其向高亲和力构象发生改变。整合素的胞外结构与 ECM 接触,而胞质内的围捕通过多种对接蛋白与细胞骨架肌动蛋白相互作用,形成 FAs 的核心。各种 ECM 的结构和成分精确驱动整合素的表达,并与不同的信号通路结合,诱导特定细胞反应^[88]。此外,黏着斑激酶(FA kinase, FAK)同样是快速响应细胞外力学刺激并形成 FAs 的分子之一,它通过自磷酸化激活来向细胞内传递外部力学信号,介导细胞骨架收缩和细胞铺展^[89]。

细胞骨架为细胞提供机械支撑并控制其运动、形状和张力的稳态。细胞外力和细胞内源力的传播也是通过细胞骨架张力来介导的,对细胞骨架组织的破坏可能导致基因表达的变化及后续细胞生物学功能的改变。细胞骨架由肌动蛋白丝(actin filaments)、微管(microtubules, MTs)和中间丝(intermediate filaments)组成,它们通过聚合与解聚的动态变化改变细胞结构,进而调节细胞形态和功能^[90-91]。

肌动蛋白丝是引起动物细胞形态的主要因素之一,它的动态组装使细胞能够快速改变细胞结构,对微环境中的生化和力学信号做出快速反应^[92]。肌动蛋白丝是由多个肌动蛋白单体(G-actin)聚合而成的二聚体和三聚体,并与促成核因子(Arp2/3 复合物)相互作用稳定聚合。其中,Arp2/3 复合物受细胞内 WASP/SCAR 蛋白调节,并由肌动蛋白单体结合蛋白 profilin 调控,以增加肌动蛋白单体与成核蛋白的结合,增强稳定性和刚性。肌动蛋白丝能够组装成不同的微丝结构(分支、交联、平行或反平行),这是由调控排列的肌动蛋白决定的。细胞中最明显的形变之一是产生片状伪足和丝状伪足的突起结构。片状伪足是由于分支肌动蛋白网络在细胞膜上产生力而形成的,而丝状伪足则是由平行肌动蛋白束形成,为纤维丝提供精确的定向性^[93]。此外,在细胞膜被拉、或压的过程中,细胞内的聚合肌动蛋白网络、肌动蛋白皮层和应力

纤维共同提供结构支撑^[92]。快速的解聚机制对于细胞骨架结构的迅速变化至关重要,而肌动蛋白丝的解聚是通过丝切蛋白和肌球蛋白来介导的。在没有 Arp2/3 复合体信号的情况下,丝切蛋白活性增加并促进肌动蛋白丝的断裂,肌球蛋白则通过调节肌动蛋白丝在肌球蛋白上滑动来实现细胞的收缩^[94-95]。

微管的动态组装和分解起始于微管组织中心内的 α - β 微管蛋白亚基的聚合,当 α - β 微管蛋白与 GTP 相互作用时,微管就会生长,然而 GTP 结合状态在热力学上是不稳定的,因此微管的动态聚合过程伴随着快速生长和分解之间的不断转换^[96]。多种因素调控微管原纤维的动态不稳定性,包括稳定剂(如 EB 蛋白和 MAP)和收缩剂(如纤维切割蛋白和运动蛋白)等^[97]。虽然微管在形成细胞突起结构方面作用不明显,但是它们是提供细胞形状、控制细胞器分布、细胞迁移、物质运输和有丝分裂纺锤体形成的关键部分。本质上,微管是产生驱动细胞形变所需力的骨干支架^[98]。

最终,ECM 中的多种力学信息,由 FAs 捕获、感知并沿着细胞骨架水平传播,调控驻留在细胞膜或细胞质中的蛋白发生结构修饰并进入细胞核。亦或是力学信号通过细胞骨架、核膜和核骨架连接蛋白直接抵达细胞核,改变细胞核的力学特性并改变细胞内基因表达谱^[99]。

4.2 受体/通道分子介导的力学信号传导

免疫细胞表面还存在另外一类力学感受器,即机械门控离子通道受体,它可以将细胞外的力学刺激转化为电化学信号,进而激活离子依赖性信号通路。机械门控离子通道受体可以在不需要辅助蛋白的情况下,仅依赖于成孔亚基组成的受体蛋白,即可赋予细胞机械敏感性^[100-101]。细胞在处于静止状态时,细胞膜表面的被动扩散和主动运输过程可以建立跨细胞膜的电化学梯度差。当力学刺激作用于细胞后,机械门控离子通道受体被激活,离子可以通过受体分子中的孔径,沿离子梯度差方向流动,进而调控许多下游效应。不同力学刺激对细胞膜张力的改变,亦或是细胞骨架的动态变化,都能够引起机械门控离子通道受体的激活^[102-104]。目前研究较为充分的两类机械门控离子通道受体分别为 Piezo 家族蛋白分子和部分 TRP 家族分子^[105]。

Piezo 家族包括 Piezo1 和 Piezo2 两个分子,可以直接被机械拉伸、化学刺激活化,也可以响应细胞骨架的力传导过程被间接激活^[106]。其中,Piezo1 感受到细胞膜的机械拉伸作用后迅速活化,也可以通过与细胞骨架相互作用被激活,最终使细胞膜外的 Ca^{2+} 向细胞内跨膜流入,并与促炎信号通路整合调节免疫细胞的功能^[102,107]。例如,小鼠骨髓来源巨噬细胞在受到周期性静水压时,Piezo1 介导 Ca^{2+} 内流,导致激活蛋白 1 (AP-1) 发生活化、内皮素 1 (EDN1) 的表达上调、缺氧诱导因子 1 α (HIF1 α) 趋向稳定,最终调节促炎细胞因子基因 (IL-6、TNF- α 、CXCL2 和前列腺素 E2) 的表达^[108]。除力学刺激外,Piezo1 分子也能够被其他生化信号调控。TLR4 可以通过与 Piezo1 的相互作用,响应 LPS 并介导 Ca^{2+} 内流,增强了巨噬细胞的杀菌活性^[109]。

瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 离子通道家族具有多种不同的功能,其中 TRPV4 分子是一种机械敏感、非选择性、 Ca^{2+} 可渗透的阳离子通道分子,围绕中心离子传导孔形成六跨膜结构域的对称四聚体结构^[110]。与 Piezo1 分子激活过程类似,机械刺激 (如膜拉伸) 能够直接激活 TRPV4 通道,也可以通过细胞内的 FAs 或细胞骨架传导的力学信号被间接激活,导致 Ca^{2+} 内流、细胞骨架重排、细胞内信号传导、控制细胞表型和功能的相关基因表达改变^[111-112]。

4.3 极端环境调控免疫细胞功能的分子作用机制

4.3.1 核因子 κB (NF- κB) 信号通路参与的调节作用

NF- κB 是一种重要的核蛋白转录因子,NF- κB 家族是 p65 (RelA)、c-Rel、RelB、p50/p105 和 p52/p100 5 个成员组成的。NF- κB 信号转导通路参与调节细胞的多种生命活动,如细胞凋亡和增殖、免疫调节、炎症应答等。NF- κB 通路的激活途径主要有两种:由 NEMO (IKK γ) 参与的 IKK 复合物介导的经典激活途径和由非 NEMO 参与的 NIK (NF- κB 诱导激酶) 介导的非经典途径。

研究表明,微重力可改变 NF- κB 信号通路活性。Kanematsu 等^[113] 分别在微重力环境下的骨髓基质细胞中发现 NF- κB 配体基因表达的改变,进而改变骨髓微环境,导致 HSC 发育的微环境发生变化,这可能是航天员在太空飞行中发生贫血和免疫失调的机制之一。Paulsen 等^[114] 研究发现,微重力

能够显著抑制 T 淋巴细胞中 NF- κB 的核转位,同时 p38 的磷酸化水平增强。Shi 等^[115] 通过空间在轨实验表明,微重力环境通过 RAS/ERK/NF- κB 通路影响巨噬细胞分化,减少巨噬细胞数量和功能极化。Wise 等^[116] 利用鼠尾悬吊模型观察小鼠大脑中 ROS 及 NF- κB 的变化,结果表明模拟微重力可诱导小鼠脑内 ROS 增加,进而导致小鼠大脑各部分 NF- κB 表达量的显著增高。上述研究结果表明,NF- κB 信号通路参与抑制了微重力环境下 T 细胞和巨噬细胞活性,促进了脑内 ROS 的产生和肺损伤等。因此,对 NF- κB 信号通路活性进行干预可能是保护航天员在轨免疫稳态的切入点。

而在低氧状态下,Koong 等^[117] 首次报道缺氧能够激活 NF- κB 信号通路。与此同时,HIF 和 NF- κB 之间也存在相互关联,进一步揭示了低氧环境对 NF- κB 通路的影响^[118]。此外,缺氧诱导 NF- κB 可以通过 I κB 激酶 (IKK) 和 TAK1 实现。这种 HIF 非依赖性激活的主要机制包括 CA 激活 TAK1 和 IKK。Culver 及其团队还发现 NF- κB 转录活性可以通过缺氧来调节^[119]。

此外,在辐射^[120]、动态冲击等的组织损伤^[121] 过程中,NF- κB 信号通路也广泛地参与其中,介导了机体的炎症响应和免疫调控过程。

4.3.2 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 信号通路参与的调节作用

MAPKs 是一种存在于大多数细胞中的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,信号通路中主要包括 4 个家族成员:ERK、ERK5/BMK1、P38、C-JNK/SAPK。在炎症反应过程中,生长因子与膜表面受体结合导致其活化,激活 MAP3K 并启动下游的信号转导,向细胞核传递细胞外信号,调节细胞分化、增殖、转化和凋亡^[122]。研究表明,MAPK 信号转导通道参与了细胞在微重力下多种生物学效应的调节。Wang 等^[123] 发现微重力可以通过抑制 MAPK 信号通路活性,抑制巨噬细胞的抗细菌免疫应答过程。在超重条件下,Sumanasekera 等^[124] 报道 HUVECs 经过短暂的超重力后 MAPK 的磷酸化被抑制进而导致内皮细胞屏障功能降低。此外,在深海高压条件也可能通过激活细胞内的线粒体调节 MAPK 信号通路来传递信号。研究表明,在深海环境中,MAPK 信号通路参与调节细胞的应激反应、细胞增殖和细胞凋亡等过程。Petersen 等^[125] 确定了

SpclMAPK 信号通路在响应静水压力的细胞周期恢复中的作用。该研究表明,Spcl 通过介导 Plo 上的 Ser402 磷酸化,部分地促进了细胞周期从压力应激中恢复。这些发现与之前确定的 Spcl 依赖性 Plo1 磷酸化在有丝分裂和热应激细胞周期恢复中的作用一致,Plo1 磷酸化可能有助于 Cdc25 的活化和 Wee1 的失活,从而促进细胞周期从压力应激中恢复^[126]。研究发现,p38 α 在响应压力超负荷的心肌细胞存活中起关键作用^[127]。

4.3.3 Notch 信号通路参与的调节作用 Notch 信号通路是一种由 G 蛋白偶联受体(GPCR)和酶联受体介导的信号通路,调控淋巴细胞和 HSC 分化和成熟,主要包括 Notch 受体(Notch1 等)、配体(Jagged1 等)、初级效应分子和下游靶基因。研究表明辐射暴露导致小鼠骨髓中未成熟 B 细胞的数量显著减少,但在 14 d 后又显著增加,这一过程中 Notch 信号通路广泛参与调控了 B 细胞数量的快速再生和分化^[128]。与此同时,微重力通过调节 Notch 信号通路与 RUNX1 等转录因子的相互作用,改变细胞间相互作用和黏附分子表达,从而影响 HSC 的分化发育^[129]。Gershovich 等^[130]研究了模拟微重力条件下人骨髓间充质干细胞内基因表达的差异,发现 Notch 的表达量增加。

Notch 信号通路在参与高原低氧的适应性过程中是关键性的调控基因,高原地区的人和多种动物体内的单核苷酸多态性数据表明,Notch1 基因以及众多 HIF 通路候选基因均受到高原低氧环境的正向选择,影响 Notch1 基因的表达。大量证据表明,HIF 和 Notch 信号之间的直接相互作用,在介导缺氧细胞炎症和氧化应激反应中起着至关重要的作用^[131]。

4.3.4 低氧诱导因子(HIF)信号通路参与的调节过程 大多数缺氧效应是由几种 HIF 的异二聚体介导的:HIF-1、HIF-2 和 HIF-3^[132]。低氧状态下,细胞内的 HIF-1 α 蛋白稳定性增加,并与 HIF-1 β 结合形成 HIF-1 复合物。HIF-1 复合物可调控数百个基因的转录,包括血管生成因子(VEGF)、葡萄糖转运体 1(GLUT1)等,从而适应低氧环境^[133]。在常氧中,脯氨酸残基的羟基化允许 pVHL 泛素化底物,导致复合物的 26S 依赖性蛋白酶体降解。相反,在缺氧环境中,PHD 的作用被阻断,底物被磷酸化,然后

结合 CBP/p300 复合物^[134]。低氧下 HIF-1 α 易位到细胞核中,与其异二聚体对应物 HIF-1 β 结合,连续生成活性 HIF-1,该 HIF-1 准备与缺氧反应元件(HREs)结合并调节各种靶基因的表达,控制多种功能,如血管生成(通过 HIF-1 和 HIF-2)、红细胞生成(仅通过 HIF-2)、细胞生长、增殖、通过 EMT 转移,并且还作为代谢中的适应性开关起作用^[135]。

低氧是深海环境的一个重要特征,而低氧条件下,细胞会激活 HIF-1 信号通路来产生应激反应。深海高压可能通过影响 HIF-1 信号通路的活性来适应低氧环境。HIF-1 的激活可以促进血管生成、氧感受和代谢适应等生理过程^[136]。

4.3.5 腺苷单磷酸(AMP)激活的蛋白激酶信号通路参与的调节过程 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)作为调控能量稳态的重要激酶,是真核生物细胞和有机体代谢的中心调节剂之一,负责监管细胞的能量输入和输出,维持细胞生理活动的平稳运转。低氧状态下,AMPK 蛋白活性增加。AMPK 可促进葡萄糖的摄取和氧化代谢,抑制脂肪酸的合成和存储,从而增加细胞对能量的利用效率^[137]。越来越多的证据表明,AMPK 的激活在缺氧相关疾病中起保护作用,例如心脏、脑或肠道缺血性损伤^[138-139],通过减少细胞 ATP 消耗,降低氧气需求,增强细胞存活率。据报道,长期缺氧后(8% 氧气,持续 12 d)后,AMPK 活化受到抑制^[140]。相反,在高氧下观察到 AMPK 活性的抑制^[141],形成缺氧介导的激活的对应物。在缺氧下确保细胞存活的一个重要机制是自噬,已被证明 AMPK 在各种细胞类型中启动自噬^[142-143],目前 AMPK 已被普遍认为是缺氧损伤期间和恢复期间细胞存活的关键因素。

4.3.6 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路参与的调节过程 PI3K-AKT 信号通路是一种细胞内信号转导途径,响应细胞外信号,调节多种细胞功能,例如代谢、增殖、细胞存活、生长和血管生成等。低氧状态下,免疫细胞内的 PI3K/Akt 信号通路活性增加,从而参与低氧状态下的细胞适应。HIF-1 α 的稳定性与 PI3K/Akt 信号通路有关,HIF-1 α 的表达被 PI3K 抑制剂降低^[144]。阻断 PI3K/Akt/mTOR 途径抑制血清诱导的 HIF-1,但不能抑制缺氧诱导的 HIF-1 表达。缺氧不仅可以激活 HeLa 细胞中的 PI3K/Akt 信号通路,还可以促

进 HIF-1 α 的表达。缺氧诱导的 HIF-3 α 先于 PI3K/Akt 激活^[145]。

4.3.7 其他相关通路 除此上述研究较为广泛的信号通路之外,深海高压环境下还会受到压力、光、化学信号以及激素的影响而引起机械信号通路、光信号通路、化学信号通路和内分泌信号通路的改变。

5 极端环境免疫损伤的靶向预防和修复

各种极端环境引起的机体免疫损伤对极端环境工作人员生命健康和工作效能会产生极大的影响。面对不同的极端环境,一方面,开发新型装备以减弱或消除极端因素对人体的直接作用是相对有效的途径。例如应对冲击损伤的动能缓冲装备和新型吸能材料;应对低氧环境的高压氧舱和智能供氧系统;应对空间微重力、超重或高压环境的抗荷服等。另一方面,对机体损伤的临床救治、损伤防护的研究也尤为重要。其中,最关键的是通过调节机体免疫系统活性以重建机体免疫稳态,协助组织损伤修复和功能重建。

临床上,应对极端环境损伤依然采用常规对症治疗,包括使用抗炎药物减弱机体的炎症水平、使用抗生素以抵御细菌感染等。近年来,随着极端环境导致免疫损伤的机制研究逐渐深入,针对特定通路位点的靶向抑制或增强药物的开发研究也表现出较好的预后效果。例如,对动态冲击引起组织损伤后几分钟内,从坏死组织和活化的免疫细胞中释放出损伤相关分子模式(DAMPs),能够促进体内免疫系统持续活化,导致中性粒细胞介导的器官损伤等一系列不良临床结果。因此,目前研究中包括使用聚乙烯亚胺等消耗各种 DAMPs,抑制创伤诱发的炎症^[146]。此外,TLR9 作为细胞内 DNA 传感器,通过全身给药 TLR-9 拮抗剂能够对冲击后的机体损伤有显著的治疗作用^[147]。增强 DNase 活性也可以作为应对损伤后数天和数周内血浆 DAMPs 水平升高的一种方法^[148]。

在应对极端环境引起的免疫损伤,目前仍缺乏有效的临床治疗方法。执行空间探索任务时航天员通常需要在轨及返回后的隔离观察期开展物理治疗和功能训练,这有助于使航天员恢复正常的生理状态。此时,通常会在食物中添加多种营养补剂

来协助调节机体功能。例如为降低暴露于微重力、电离辐射和低磁场环境导致机体 ROS 释放增加及氧化应激,多种抗氧化药物和补剂能够通过稳定自由基和避免氧化应激来降低组织中氧化剂的浓度来抵消 ROS 造成的损害^[149]。例如,谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)等内源性抗氧化剂以及维生素 C、维生素 E 和 β -胡萝卜素等外源性抗氧化剂可以减轻 ROS 对免疫系统的损害,因此这些营养补剂可能是太空中维持强大免疫系统的关键^[150]。此外,已有研究表明,通过补充营养核苷酸或葡聚糖活性己糖相关化合物,能够恢复被抑制的免疫功能,增强对病原菌的抵抗力^[151-152]。

值得关注的是,基于干细胞体外扩增和移植技术为基础的细胞疗法也正在被研究并应用于应对极端环境损伤的治疗^[153]。例如,辐射通常会出现免疫系统损伤,而造血干细胞的体外移植是挽救辐射免疫损伤的有效途径。然而,目前体外干细胞的扩增和定向分化技术尚不成熟,实现临床应用仍需大量的努力。

6 总结和展望

人类对空天地海各种极端环境的探索发展迅速,而极端环境中的多种力学因素导致的机体损伤大大限制了人类的探索步伐。极端环境引起的机体损伤和组织免疫微环境的变化,改变了免疫细胞的发育、分化和功能响应。为了探究冲击波引起的脑损伤的动态变化过程,本研究团队使用生物激波管对小鼠开展了不同强度的单次冲击加载实验,从生理、病理和行为学多个指标探究了小鼠冲击脑损伤的量效关系,明确了冲击脑损伤伴随的神经炎症发展过程,为揭示冲击脑损伤免疫修复和冲击伤防护奠定基础。与此同时,探索极端环境影响免疫系统的调控机制,对维持机体免疫稳态、改善和调节机体各组织损伤的修复、明确临床防护阈值具有关键意义。

迄今为止,多种地基实验模拟平台的开发极大地促进了极端环境机体组织和细胞响应规律的研究工作。然而,不同的实验平台能否有效地模拟相应的极端环境则各有利弊,多种机械力或力-化耦合共同加载的实验平台则相对较少。本研究团队基于近年来对液体-固体结构应力波传播理论的发

展为基础,开发了一套适合离体细胞的动态冲击损伤实验平台,可以实现对离体细胞开展稳定的动态冲击加载。使用该实验平台对小鼠原代小胶质细胞开展了动态冲击加载实验,揭示了小胶质细胞对动态冲击的耐受能力及响应情况。开发有效的实验模拟平台不仅有助于理解力学因素对机体的调控作用,也有助于极端环境下机体防护技术和装备的开发和应用。

免疫细胞在人体内所处三维微环境对其结构和功能具有重要的影响,极端环境中的多种力学因素调控免疫细胞响应依赖于细胞对免疫微环境中力学信号变化的感受及传导。为了研究 HSC 命运决定过程是如何响应基质刚度变化,本研究团队构建了不同的水凝胶细胞培养体系,分别探索了二维和三维培养模式下,HSPC 的存活、增殖及干性维持能力,并借助单细胞转录组测序技术明确了 HSPC 的分化发育过程,揭示了关键信号通路和调控分子。相关力学生物学机制的阐明对未来筛选和开发具有调控相关通路活性的分子药物和作用靶标,从而改善和调节机体免疫稳态奠定了基础。

综上所述,前期工作有助于深入理解极端环境造成机体损伤的效应机制,但仍存在很多问题亟待解决。例如,很多极端力学环境模拟实验平台的建立尚未开展,大大限制了这个方向的研究进程,尤其是宏观尺度(体内)和微观尺度(体外)共用的等效实验平台,亦或是力-力/力-化多因素耦合的实验平台。其次,免疫细胞对极端力学因素的响应直接影响了机体的损伤状态和预后效果,因此需要进一步深入开展免疫细胞力学感知、力学信号转导和响应的力学生物学机制研究。最后,对极端力学环境损伤的防护技术、装备和药物的开发也尤为关键。这些都是今后需要重点关注和值得研究的科学问题。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:张弩负责文献框架的搭建、文献搜集整理、论文撰写;张瑜芝、彭瑞宁、王思洁、徐大森、潘澄薇、张豪、刘希汝、张盼、续惠云负责文献搜集整理、初稿撰写;杨慧负责论文设计、撰写和修改。

参考文献:

- [1] WINER DA, DU H, KIM J, *et al.* Astroimmunology: the effects of spaceflight and its associated stressors on the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2025, DOI: 10.1038/s41577-025-01226-6.
- [2] LOPA AJ, BOSE P, HOSSAIN KI. The effect of high pressures on human body physiology [M]//Evidence-based hyperbaric medicine: Concepts and clinical application. USA: Springer, 2025: 195-205.
- [3] SCHMIDT MA, JONES JA, MASON CE. Optimizing human performance in extreme environments through precision medicine: From spaceflight to high-performance operations on earth [J]. *Cambridge Prisms Precis Med*, 2023(1): e27.
- [4] BELDING JN, ENGLERT RM, FITZMAURICE S, *et al.* Potential health and performance effects of high-level and low-level blast: A scoping review of two decades of research [J]. *Front Neurol*, 2021(12): 628782.
- [5] PAN C, ZHANG Y, YAN J, *et al.* Extreme environments and human health: From the immune microenvironments to immune cells [J]. *Environ Res*, 2023, 236 (Pt 1): 116800.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 卫生检测与评价名词术语 [S]. 2014-11-15.
- [7] ELGINDI M, SAPUDOM J, IBRAHIM IH, *et al.* May the force be with you (or not): The immune system under microgravity [J]. *Cells*, 2021, 10(8): 1941.
- [8] GLEBOVA T, KOLOTEVA M, ORLOV O, *et al.* G-tolerance of the ISS crew during ballistic landing after off-nominal launch of a Soyuz space vehicle [J]. *Hum Physiol*, 2022, 48(7): 894-898.
- [9] NAKAGAWA A, OHTANI K, ARMONDA R, *et al.* Primary blast-induced traumatic brain injury: lessons from lithotripsy [J]. *Shock Waves*, 2017, 27(6): 863-878.
- [10] AVIDAN V, HERSCH M, ARMON Y, *et al.* Blast lung injury: Clinical manifestations, treatment, and outcome [J]. *Am J Surg*, 2005, 190(6): 927-931.
- [11] DRAGANIĆ H, VAREVAC D, LUKIĆ S. An overview of methods for blast load testing and devices for pressure measurement [J]. *Adv Civ Eng*, 2018: 780482.
- [12] WOLF SJ, BEBARTA VS, BONNETT CJ, *et al.* Blast injuries [J]. *Lancet*, 2009, 374(9687): 405-415.
- [13] SCHARDIN H. The physical principles of the effects of a detonation [C]//German Aviation Medicine, World War II. Vol 2, 1950:1207-1224.
- [14] BUKOWSKI J, NOWADLY CD, SCHAUER SG, *et al.* High risk and low prevalence diseases: Blast injuries [J]. *Am J Emerg Med*, 2023(70): 46-56.
- [15] STUHMILLER JH, PHILLIPS YY, RICHMOND DR. The physics and mechanisms of primary blast injury [R]. Washington, DC: Department of the Army, Office of the

- Surgeon General, 1991.
- [16] DANOVARO R, CORINALDESI C, DELL'ANNO A, *et al.* The deep-sea under global change[J]. *Curr Biol*, 2017, 27(11): R461-R465.
- [17] LEVIN LA, BETT BJ, GATES AR, *et al.* Global observing needs in the deep ocean[J]. *Front Mar Sci*, 2019(6): 241.
- [18] LAN Y, SUN J, XU T, *et al.* De novo transcriptome assembly and positive selection analysis of an individual deep-sea fish[J]. *BMC Genomics*, 2018, 19(1): 394.
- [19] FANG J, ZHANG L, BAZYLINSKI DA. Deep-sea piezosphere and piezophiles: Geomicrobiology and biogeochemistry[J]. *Trends Microbiol*, 2010, 18(9): 413-422.
- [20] WUNSCH C. Vertical mixing, energy, and the general circulation of the oceans[J]. *Annu Rev Fluid Mech*, 2004, 36(1): 281-314.
- [21] STRAUSS MB, BRYANT B. Hyperbaric oxygen [J]. *Orthopedics*, 2002, 25(3): 303-310.
- [22] SEN S, SEN S. Therapeutic effects of hyperbaric oxygen: Integrated review[J]. *Med Gas Res*, 2021, 11(1): 30-33.
- [23] ISHIHARA A. Mild hyperbaric oxygen: Mechanisms and effects[J]. *J Physiol Sci*, 2019, 69(4): 573-580.
- [24] BILO G, CARAVITA S, TORLASCO C, *et al.* Blood pressure at high altitude: Physiology and clinical implications[J]. *Kardiol Pol*, 2019, 77(6): 596-603.
- [25] EL ALAM S, PENA E, AGUILERA D, *et al.* Inflammation in pulmonary hypertension and edema induced by hypobaric hypoxia exposure[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12656.
- [26] ZEITLIN C, HASSLER DM, CUCINOTTA FA, *et al.* Measurements of energetic particle radiation in transit to Mars on the Mars Science Laboratory[J]. *Science*, 2013, 340(6136): 1080-1084.
- [27] XU Y, PEI W, HU W. A current overview of the biological effects of combined space environmental factors in mammals[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022(10): 861006.
- [28] CALVARUSO M, MILITELLO C, MINAFRA L, *et al.* Biological and mechanical characterization of the random positioning machine (RPM) for microgravity simulations[J]. *Life*, 2021, 11(11): 1190.
- [29] OLUWAFEMI FA, NEDUNCHERAN A. Analog and simulated microgravity platforms for life sciences research: Their individual capacities, benefits and limitations [J]. *Adv Space Res*, 2022, 69(7): 2921-2929.
- [30] YU B, YU D, CAO L, *et al.* Simulated microgravity using a rotary cell culture system promotes chondrogenesis of human adipose-derived mesenchymal stem cells via the p38 MAPK pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 414(2): 412-418.
- [31] WANG SF, ZHANG N, DI JL, *et al.* Analysis of the effects of magnetic levitation to simulate microgravity environment on the Arp2/3 complex pathway in macrophage[J]. *J Biol Phys*, 2021, 47(3): 323-335.
- [32] TUAN N, JOSHUA O, SARAH A, *et al.* Parabolic flight as a research platform to investigate ophthalmic changes in microgravity[J]. *Life Sci Space Res*, 2025(46): 100-105.
- [33] LIU TY, WU QP, SUN BQ, *et al.* Microgravity level measurement of the Beijing drop tower using a sensitive accelerometer[J]. *Sci Rep*, 2016(6): 31632.
- [34] CHOWDHURY P, LONG A, HARRIS G, *et al.* Animal model of simulated microgravity: A comparative study of hindlimb unloading via tail vs. pelvic suspension [J]. *FASEB J*, 2012(26): e00012.
- [35] WATENPAUGH DE. Analogs of microgravity: Head-down tilt and water immersion[J]. *J Appl Physiol*, 2016, 120(8): 904-914.
- [36] MAIER JA, CIALDAI F, MONICI M, *et al.* The impact of microgravity and hypergravity on endothelial cells [J]. *Biomed Res Int*, 2015(1): 434803.
- [37] NGUYEN TT, PEARCE A, CARPANEN D, *et al.* Experimental platforms to study blast injury[J]. *BMJ Mil Health*, 2019, 165(1): 33-37.
- [38] NING YL, ZHOU YG. Shock tubes and blast injury modeling[J]. *Chin J Traumatol*, 2015, 18(4): 187-193.
- [39] KOLIATSOS VE, CERNAK I, XU L, *et al.* A mouse model of blast injury to brain: Initial pathological, neuropathological, and behavioral characterization [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70(5): 399-416.
- [40] ARUN P, SPADARO J, JOHN J, *et al.* Studies on blast traumatic brain injury using *in-vitro* model with shock tube [J]. *Neuroreport*, 2011, 22(8): 379-384.
- [41] SAWYER TW, LEE JJ, VILLANUEVA M, *et al.* The effect of underwater blast on aggregating brain cell cultures [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(2): 517-528.
- [42] SAWYER TW, WANG Y, RITZEL DV, *et al.* High-fidelity simulation of primary blast: direct effects on the head[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(13): 1181-1193.
- [43] NAKADATE H, INUZUKA K, AKANUMA S, *et al.* Effect of amplitude and duration of impulsive pressure on endothelial permeability in *in vitro* fluid percussion trauma [J]. *Biomed Eng Online*, 2014, 13(1): 1-13.
- [44] XU D, ZHANG N, WANG S, *et al.* A novel *in vitro* platform development in the lab for modeling blast injury to microglia [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022(10): 883545.
- [45] GAREL M, BONIN P, MARTINI S, *et al.* Pressure-retaining sampler and high-pressure systems to study

- deep-sea microbes under *in situ* conditions [J]. *Front Microbiol*, 2019(10): 453.
- [46] ZHANG Y, LI X, BARTLETT DH, *et al.* Current developments in marine microbiology: High-pressure biotechnology and the genetic engineering of piezophiles [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2015(33): 157-164.
- [47] PARKES RJ, SELLEK G, WEBSTER G, *et al.* Culturable prokaryotic diversity of deep, gas hydrate sediments: First use of a continuous high-pressure, anaerobic, enrichment and isolation system for seafloor sediments (DeepSoBUG) [J]. *Environ Microbiol*, 2009, 11(12): 3140-3153.
- [48] ZHANG Y, ARENDS JB, VAN DE WIELE T, *et al.* Bioreactor technology in marine microbiology: From design to future application [J]. *Biotechnol Adv*, 2011, 29(3): 312-321.
- [49] LIU MC, SHIH HC, WU JG, *et al.* Electrofluidic pressure sensor embedded microfluidic device: A study of endothelial cells under hydrostatic pressure and shear stress combinations [J]. *Lab Chip*, 2013, 13(9): 1743-1753.
- [50] COPPEL J, HENNIS P, GILBERT-KAWAI E, *et al.* The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: A systematic review of crossover trials [J]. *Extrem Physiol Med*, 2015(4): 2.
- [51] WEST JB. High-altitude medicine [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(12): 1229-1237.
- [52] JONES N. Simulated labs are booming [J]. *Nature*, 2018, 562(7725): S5-S7.
- [53] FU Q, DUAN R, SUN Y, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy for healthy aging: From mechanisms to therapeutics [J]. *Redox Biol*, 2022(53): 102352.
- [54] DJASIM UM, SPIEGELBERG L, WOLVIUS EB, *et al.* A hyperbaric oxygen chamber for animal experimental purposes [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 41(2): 271-274.
- [55] YI H, CHEN Y, WANG JZ, *et al.* The stomatal flexoskeleton: how the biomechanics of guard cell walls animate an elastic pressure vessel [J]. *J Exp Bot*, 2019, 70(14): 3561-3572.
- [56] SCHELCHER G, GUYON C, OGNIER S, *et al.* Cyclic olefin copolymer plasma millireactors [J]. *Lab Chip*, 2014, 14(16): 3037-3042.
- [57] WANG C, LUTES LK, BARNOUD C, *et al.* The circadian immune system [J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(72): eabm2465.
- [58] SAVAGE N. Arming the Immune System [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): S44-S45.
- [59] FRÖBEL J, LANDSPERSKY T, PERCIN G, *et al.* The hematopoietic bone marrow niche ecosystem [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, (9): 705410.
- [60] MAN J, GRAHAM T, SQUIRES-DONNELLY G, *et al.* The effects of microgravity on bone structure and function [J]. *NPJ Microgravity*, 2022, 8(1): 9.
- [61] LIU X, ZHANG H, YAN J, *et al.* Purine metabolism in bone marrow microenvironment inhibits hematopoietic stem cell differentiation under microgravity [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 115.
- [62] WU XH, HE YY, CHEN ZR, *et al.* Single-cell analysis of peripheral blood from high-altitude pulmonary hypertension patients identifies a distinct monocyte phenotype [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1820.
- [63] BERGMANN-LEITNER ES, BOBROV AG, BOLTON JS, *et al.* Blast waves cause immune system dysfunction and transient bone marrow failure in a mouse model [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022(10): 821169.
- [64] WATERMAN G, KASE K, ORION I, *et al.* Selective shielding of bone marrow: An approach to protecting humans from external gamma radiation [J]. *Health Phys*, 2017, 113(3): 195-208.
- [65] PAULSON RF, SHI L, WU DC. Stress erythropoiesis: New signals and new stress progenitor cells [J]. *Curr Opin Hematol*, 2011, 18(3): 139-145.
- [66] NOELIA A, CASTRILLO A. Origin and specialization of splenic macrophages [J]. *Cell Immunol*, 2018(330): 151-158.
- [67] SANZARI JK, ROMERO-WEAVER AL, JAMES G, *et al.* Leukocyte activity is altered in a ground based murine model of microgravity and proton radiation exposure [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71757.
- [68] BRETT KD, NUGENT NZ, FRASER NK, *et al.* Microparticle and interleukin-1 β production with human simulated compressed air diving [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13320.
- [69] ERMOLAO A, TRAVAIN G, FACCO M, *et al.* Relationship between stress hormones and immune response during high-altitude exposure in women [J]. *J Endocrinol Invest*, 2009, 32(11): 889-894.
- [70] CERVANTES JL, HONG BY. Dysbiosis and immune dysregulation in outer space [J]. *Int Rev Immunol*, 2016, 35(1): 67-82.
- [71] KAUR I, SIMONS ER, CASTRO VA, *et al.* Changes in neutrophil functions in astronauts [J]. *Brain Behav Immun*, 2004, 18(5): 443-450.
- [72] MOSER D, SUN S, LI N, *et al.* Cells flow and immune cell priming under alternating g-forces in parabolic flight [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11276.
- [73] GRIDLEY DS, PECAUT MJ, DUTTA-ROY R, *et al.* Dose

- and dose rate effects of whole-body proton irradiation on leukocyte populations and lymphoid organs: part I [J]. *Immunol Lett*, 2002, 80(1): 55-66.
- [74] LOUVEAU A, SMIRNOV I, KEYES TJ, *et al.* Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels [J]. *Nature*, 2015, 523(7560): 337-341.
- [75] SHENOY AT, LYON DE ANA C, ARAFA EI, *et al.* Antigen presentation by lung epithelial cells directs CD4+ TRM cell function and regulates barrier immunity [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5834.
- [76] TAN XG, MATIC P. Simulation of cumulative exposure statistics for blast pressure transmission into the brain [J]. *Mil Med*, 2020, 185(Suppl 1): 214-226.
- [77] ELDER GA, GAMA SOSA MA, DE GASPERI R, *et al.* Vascular and inflammatory factors in the pathophysiology of blast-induced brain injury [J]. *Front Neurol*, 2015(6): 48.
- [78] INADA M, XU H, TAKEUCHI M, *et al.* Microglia increase tight-junction permeability in coordination with Müller cells under hypoxic condition in an *in vitro* model of inner blood-retinal barrier [J]. *Exp Eye Res*, 2021(205): 108490.
- [79] CHOI B, LEE C, YU JW. Distinctive role of inflammation in tissue repair and regeneration [J]. *Arch Pharm Res*, 2023, 46(2): 78-89.
- [80] AKITA S. Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6328.
- [81] RODRIGUES M, KOSARIC N, BONHAM CA, *et al.* Wound healing: A cellular perspective [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 665-706.
- [82] LAURENT P, JOLIVEL V, MANICKI P, *et al.* Immune-mediated repair: A matter of plasticity [J]. *Front Immunol*, 2017(8): 454.
- [83] CASTELLANOS JG, LONGMAN RS. The balance of power: Innate lymphoid cells in tissue inflammation and repair [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(7): 2640-2650.
- [84] ZHANG X, KIM TH, THAULAND TJ, *et al.* Unraveling the mechanobiology of immune cells [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2020, 66: 236-245.
- [85] ZHU C, CHEN W, LOU J, *et al.* Mechanosensing through immunoreceptors [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(10): 1269-1278.
- [86] PANCIERA T, AZZOLIN L, CORDENONSI M, *et al.* Mechanobiology of YAP and TAZ in physiology and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(12): 758-770.
- [87] MARTINO F, PERESTRELO AR, VINARSKY V, *et al.* Cellular mechanotransduction: From tension to function [J]. *Front Physiol*, 2018(9): 824.
- [88] SEETHARAMAN S, ETIENNE-MANNEVILLE S. Integrin diversity brings specificity in mechanotransduction [J]. *Biol Cell*, 2018, 110(3): 49-64.
- [89] LACHOWSKI D, CORTES E, ROBINSON B, *et al.* FAK controls the mechanical activation of YAP, a transcriptional regulator required for durotaxis [J]. *FASEB J*, 2018, 32(2): 1099-1107.
- [90] FLETCHER DA, MULLINS RD. Cell mechanics and the cytoskeleton [J]. *Nature*, 2010, 463(7280): 485-492.
- [91] LEE SH, DOMINGUEZ R. Regulation of actin cytoskeleton dynamics in cells [J]. *Mol Cells*, 2010, 29(4): 311-325.
- [92] BLANCHON L, BOUJEMAA-PATERSKI R, SYKES C, *et al.* Actin dynamics, architecture, and mechanics in cell motility [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(1): 235-263.
- [93] VINZENZ M, NEMETHOVA M, SCHUR F, *et al.* Actin branching in the initiation and maintenance of lamellipodia [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 11): 2775-2785.
- [94] PFAENDTNER J, DE LA CRUZ EM, VOTH GA. Actin filament remodeling by actin depolymerization factor/cofilin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(16): 7299-7304.
- [95] VOGEL SK, PETRASEK Z, HEINEMANN F, *et al.* Myosin motors fragment and compact membrane-bound actin filaments [J]. *Elife*, 2013(2): e00116.
- [96] LIEW KM, XIANG P, ZHANG LW. Mechanical properties and characteristics of microtubules: A review [J]. *Compos Struct*, 2015, (123): 98-108.
- [97] ZHANG R, ALUSHIN GM, BROWN A, *et al.* Mechanistic origin of microtubule dynamic instability and its modulation by EB proteins [J]. *Cell*, 2015, 162(4): 849-859.
- [98] BALLESTREM C, WEHRLE-HALLER B, HINZ B, *et al.* Actin-dependent lamellipodia formation and microtubule-dependent tail retraction control-directed cell migration [J]. *Mol Biol Cell*, 2000, 11(9): 2999-3012.
- [99] UZER G, RUBIN CT, RUBIN J. Cell mechanosensitivity is enabled by the LINC nuclear complex [J]. *Curr Mol Biol Rep*, 2016, 2(1): 36-47.
- [100] RANADE SS, SYEDA R, PATAPOUTIAN A. Mechanically activated ion channels [J]. *Neuron*, 2015, 87(6): 1162-1179.
- [101] ERNSTROM GG, CHALFIE M. Genetics of sensory mechanotransduction [J]. *Annu Rev Genet*, 2002(36): 411-453.
- [102] NOURSE JL, PATHAK MM. How cells channel their stress: Interplay between Piezo1 and the cytoskeleton [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017(71): 3-12.
- [103] KATTA S, KRIEG M, GOODMAN MB. Feeling force: Physical and physiological principles enabling sensory mechanotransduction [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2015(31): 347-371.

- [104] TENG J, LOUKIN S, ANISHKIN A, *et al.* The force-from-lipid (FFL) principle of mechanosensitivity, at large and in elements[J]. *Pflugers Arch*, 2015, 467(1): 27-37.
- [105] HAMZA A, AMIT J, ELIZABETH LE, *et al.* Ion channel mediated mechanotransduction in immune cells[J]. *Curr Opin Solid State Mater Sci*, 2021, 25(6): 100951.
- [106] PARPAITE T, COSTE B. Piezo channels[J]. *Curr Biol*, 2017, 27(7): R250-R252.
- [107] COSTE B, MATHUR J, SCHMIDT M, *et al.* Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels [J]. *Science*, 2010, 330(6000): 55-60.
- [108] SOLIS AG, BIELECKI P, STEACH HR, *et al.* Mechanosensation of cyclical force by PIEZO1 is essential for innate immunity[J]. *Nature*, 2019, 573(7772): 69-74.
- [109] GENG J, SHI Y, ZHANG J, *et al.* TLR4 signalling via Piezo1 engages and enhances the macrophage mediated host response during bacterial infection [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3519.
- [110] DENG Z, PAKNEJAD N, MAKSAEV G, *et al.* Cryo-EM and X-ray structures of TRPV4 reveal insight into ion permeation and gating mechanisms[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2018, 25(3): 252-260.
- [111] MICHALICK L, KUEBLER WM. TRPV4-A missing link between mechanosensation and immunity [J]. *Front Immunol*, 2020(11): 413.
- [112] SCHERAGA RG, SOUTHERN BD, GROVE LM, *et al.* The role of TRPV4 in regulating innate immune cell function in lung Inflammation[J]. *Front Immunol*, 2020(11): 1211.
- [113] KANEMATSU M, YOSHIMURA K, TAKAOKI M, *et al.* Vector-averaged gravity regulates gene expression of receptor activator of NF- κ B (RANK) ligand and osteoprotegerin in bone marrow stromal cells via cyclic AMP/protein kinase A pathway [J]. *Connect Tissue Res*, 2021, 30(4): 436-453.
- [114] PAULSEN K, THIEL C, TIMM J, *et al.* Microgravity-induced alterations in signal transduction in cells of the immune system[J]. *Acta Astronaut*, 2010, 67(9-10): 1116-1125.
- [115] SHI L, TIAN H, WANG P, *et al.* Spaceflight and simulated microgravity suppresses macrophage development via altered RAS/ERK/NF κ B and metabolic pathways[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(6): 1489-1502.
- [116] WISE KC, MANNA SK, YAMAUCHI K, *et al.* Activation of nuclear transcription factor-kappaB in mouse brain induced by a simulated microgravity environment[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2005, 41(3-4): 118-123.
- [117] D'IGNAZIO L, ROCHA S. Hypoxia Induced NF-kappaB [J]. *Cells*, 2016, 5(1): 10.
- [118] SHAKIR D, BATIE M, KWOK CS, *et al.* NF-kappaB is a central regulator of hypoxia-induced gene expression[J]. *EMBO Rep*, 2025.
- [119] CULVER C, SUNDQVIST A, MUDIE S, *et al.* Mechanism of hypoxia-induced NF-kappaB[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(20): 4901-4921.
- [120] SINGH V, GUPTA D, ARORA R. NF-kB as a key player in regulation of cellular radiation responses and identification of radiation countermeasures [J]. *Discoveries*, 2015, 3(1): e35.
- [121] WANG H, ZHANG W, LIU J, *et al.* NF-kB and FosB mediate inflammation and oxidative stress in the blast lung injury of rats exposed to shock waves[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2021, 53(3): 283-293.
- [122] LEUNG KK, HAUSE RJ JR, BARKINGE JL, *et al.* Enhanced prediction of Src homology 2 (SH2) domain binding potentials using a fluorescence polarization-derived c-Met, c-Kit, ErbB, and androgen receptor interactome[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2014, 13(7): 1705-1723.
- [123] WANG J, HAN C, LU Z, *et al.* Simulated microgravity suppresses MAPK pathway-mediated innate immune response to bacterial infection and induces gut microbiota dysbiosis[J]. *FASEB J*, 2020, 34(11): 14631-14644.
- [124] SUMANASEKERA WK, SUMANASEKERA GU, MATTINGLY KA, *et al.* Estradiol and dihydrotestosterone regulate endothelial cell barrier function after hypergravity-induced alterations in MAPK activity[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(2): C566-C573.
- [125] PETERSEN J, HAGAN IM. Polo kinase links the stress pathway to cell cycle control and tip growth in fission yeast [J]. *Nature*, 2005, 435(7041): 507-512.
- [126] SUDA M, YAMADA S, TODA T, *et al.* Regulation of Wee1 kinase in response to protein synthesis inhibition [J]. *FEBS Lett*, 2000, 486(3): 305-309.
- [127] MISHRA M, KARAGIANNIS J, TRAUTMANN S, *et al.* The Clp1p/Flp1p phosphatase ensures completion of cytokinesis in response to minor perturbation of the cell division machinery in *Schizosaccharomyces pombe*[J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 17): 3897-3910.
- [128] SHU X, WANG J, ZENG H, *et al.* Progression of Notch signaling regulation of B cells under radiation exposure [J]. *Front Immunol*, 2024(15): 1339977.
- [129] LÓPEZ GARZÓN NA, PINZÓN-FERNÁNDEZ MV, SAAVEDRA T JS, *et al.* Microgravity and Cellular Biology: Insights into Cellular Responses and Implications for Human Health[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(7): 3058.

- [130] GERSHOVICH PM, GERSHOVICH JG, ZHAMBALOVA AP, *et al.* Cytoskeletal proteins and stem cell markers gene expression in human bone marrow mesenchymal stromal cells after different periods of simulated microgravity[J]. *Acta Astronaut*, 2012(70): 36-42.
- [131] O'BRIEN KA, MURRAY AJ, SIMONSON TS. Notch signaling and cross-talk in hypoxia: A candidate pathway for high-altitude adaptation[J]. *Life*, 2022, 12(3): 437.
- [132] FOSTER JG, WONG SC, SHARP TV. The hypoxic tumor microenvironment: Driving the tumorigenesis of non-small-cell lung cancer [J]. *Future Oncol*, 2014, 10(16): 2659-2674.
- [133] ZIMNA A, KURPISZ M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis: Applications and therapies [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:549412.
- [134] KROCK BL, SKULI N, SIMON MC. Hypoxia-induced angiogenesis: Good and evil[J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(12): 1117-1133.
- [135] ZAPPA C, MOUSA SA. Non-small cell lung cancer: Current treatment and future advances[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(3): 288-300.
- [136] SCHNEEBAUER G, LINDEMANN C, DRECHSEL V, *et al.* Swimming under elevated hydrostatic pressure increases glycolytic activity in gas gland cells of the European eel[J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0239627.
- [137] HARDIE DG, ASHFORD ML. AMPK: regulating energy balance at the cellular and whole body levels [J]. *Physiology*, 2014, 29(2): 99-107.
- [138] CAI CC, ZHU JH, YE LX, *et al.* Glycine protects against hypoxic-ischemic brain injury by regulating mitochondria-mediated autophagy via the AMPK pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019(1): 4248529.
- [139] HU H, LI X, REN D, *et al.* The cardioprotective effects of carvedilol on ischemia and reperfusion injury by AMPK signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117:109106.
- [140] DE THEIJE CC, SCHOLS A, LAMERS WH, *et al.* Hypoxia impairs adaptation of skeletal muscle protein turnover- and AMPK signaling during fasting-induced muscle atrophy[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203630.
- [141] WILSON DF, MATSCHINSKY FM. Hyperbaric oxygen toxicity in brain: A case of hyperoxia induced hypoglycemic brain syndrome [J]. *Med Hypotheses*, 2019(132): 109375.
- [142] SEOK JY, JEONG YJ, HWANG SK, *et al.* Upregulation of AMPK by 4-O-methylasclochlorin promotes autophagy via the HIF-1alpha expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12): 6345-6356.
- [143] GALLUZZI L, PIETROCOLA F, LEVINE B, *et al.* Metabolic control of autophagy[J]. *Cell*, 2014, 159(6): 1263-1276.
- [144] PAGE EL, ROBITAILLE GA, POUYSSEGUR J, *et al.* Induction of hypoxia-inducible factor-1alpha by transcriptional and translational mechanisms[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(50): 48403-48409.
- [145] PARK ST, KIM BR, PARK SH, *et al.* Suppression of VEGF expression through interruption of the HIF-1alpha and Akt signaling cascade modulates the anti-angiogenic activity of DAPK in ovarian carcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2): 1021-1029.
- [146] JAEWOO L, JENNIFER GJ, JEAN K, *et al.* Nucleic acid scavenging microfiber mesh inhibits trauma-induced inflammation and thrombosis [J]. *Biomaterials*, 2017(120): 94-102.
- [147] OYOVWI MO, EMOJEVWE VO, BEN-AZU B, *et al.* Central role of toll-like receptor-9 gene function in inflammation-mediated neuronal plasticity: Implications for long-term memory Development [J]. *Mol Neurobiol*, 2026, 63(1): 62.
- [148] WATTLEY L, BECKER E, WETMORE GC, *et al.* Dnase treatment attenuates serum cell free dna after polytrauma and resuscitation [J]. *Shock*, 2025, 64(2S1): S1-S136.
- [149] GOMEZ X, SANON S, ZAMBRANO K, *et al.* Key points for the development of antioxidant cocktails to prevent cellular stress and damage caused by reactive oxygen species (ROS) during manned space missions[J]. *NPJ Microgravity*, 2021, 7(1): 35.
- [150] POLJSKAK B, SUPUT D, MILISAV I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: When to use the synthetic antioxidants[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013(1), 956792.
- [151] AVILES H, BELAY T, FOUNTAIN K, *et al.* Active hexose correlated compound enhances resistance to *Klebsiella pneumoniae* infection in mice in the hindlimb-unloading model of spaceflight conditions [J]. *J Appl Physiol*, 2003, 95(2): 491-496.
- [152] KULKARNI AD, YAMAUCHI K, SUNDARESAN A, *et al.* Countermeasure for space flight effects on immune system: Nutritional nucleotides [J]. *Gravit Space Biol Bull*, 2005, 18(2): 101-102.
- [153] THIEL CS, LAUBER BA, LAYER LE, *et al.* Effects of Spaceflight on the Immune System [M]// Pathak YV, Araújo dos Santos M, Zea L, eds. *Handbook of Space Pharmaceuticals*. USA: Springer International Publishing, 2022: 331-349.