

空间环境对离体动物细胞的影响

耿传营¹, 向青¹, 唐劲天²

1. 中日友好临床医学研究所生物化学-分子生物化学研究室, 北京 100029

2. 清华大学工程物理系医学物理与工程研究所, 北京 100084

[摘要] 空间环境是指远离地球表面的宇宙环境, 它与地球表面环境有所不同, 处于其中的动物细胞可能受到各种影响。空间环境中的主要因素包括空间辐射、极端温度、高真空、微磁场以及搭载动物细胞的航天器中的特殊环境——微重力环境。其中, 对动物细胞影响最大的是空间辐射和微重力环境。空间辐射作用于动物细胞将直接造成其损伤, 影响它的结构和功能; 空间微重力条件下, 动物细胞的结构、增殖和基因及蛋白质表达均发生明显变异, 这些变化大多是适应性的, 返回地球表面后能够很快恢复正常。

[关键词] 空间环境; 空间辐射; 微重力; 动物细胞

[中图分类号] R85

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-7857(2007)02-0028-06

Influence of Space Environment on Cells of Animals

GENG Chuanying¹, XIANG Qing¹, TANG Jintian²

1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, China-Japan Friendship Institute of Clinical Medical Sciences, Beijing 100029, China

2. Institute of Medical Physics and Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Abstract: The space environment refers to an environment far away from the earth's surface and different in many respects from the surface of the earth, where animal cells will be influenced by all kinds of space factors, including mainly space radiation, extreme temperature, high vacuum, micro-magnetic field and the special environment in spacecrafts, namely, that of microgravity. Major factors affecting animal cells are space radiation and microgravity. Space radiation may damage animal cells and influence its structure and function. In the space microgravity environment, the structure, proliferation and the expression of genes and proteins will change, however, these changes are mostly adaptable and may disappear when the cells return to the surface of the earth.

Key Words: space environments; space radiation; microgravity; animal cells

CLC Number: R85

Doumen Coder: A

Article ID: 1000-7857(2007)02-0028-06

空间科学研究是当今世界竞争日趋激烈的领域, 空间环境对人类和各种生物体的影响一直是科学家们关注的问题。航天技术的发展为研究空间生物学提供了有力的工具。随着载人飞行器的出现, 空间生命科学的研究变得更加活跃, 通过研究空间条件下各种生物体的各种变化, 进一步揭示生命的奥秘一直是科学家们的梦想。空间环境的主要特征是微重力、超真空、重离子辐射、超净环境以及没有昼夜变化的生物节奏。空间环境对动物细胞的主要影响因素是微重力和空间辐射。空间辐射环境的几种主要成分, 如质子、高能重离子, 与物质

作用时由于它们径迹结构的特点, 对生物细胞内靶分子 DNA 的化学损伤也有其特色。空间辐射主要导致生物系统遗传物质的损伤, 诸如突变、肿瘤形成、染色体畸变、细胞失活、发育异常等。空间环境是一个非常特殊的环境, 它不同于地球表面的任何一种环境, 尽可能地了解这个环境, 不仅有利于我们探索太空世界, 而且还可以通过研究这个特殊环境中动物细胞的各种变化, 探索我们自身。下面就目前空间环境对动物细胞的影响加以阐述。

收稿日期: 2006-12-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(30371324), 国家科技部 973 计划前期项目[2003(CA04200)]

作者简介: 耿传营, 男, 北京市和平里樱花东路中日友好临床医学研究所, 实习研究员, 主要研究方向为肿瘤治疗学;

E-mail: gengcy2000@yahoo.com

唐劲天(通讯作者), 男, 北京市海淀区清华园清华大学工程物理系医学物理与工程研究所, 研究员, 主要研究方向为肿瘤治疗; E-mail: tangjt@mail.tsinghua.edu.cn

1 空间环境

距离地球表面 100 km 以外的环境称为空间环境, 此环境中对动物体最主要的影响因素是空间辐射、极端温度、高真空、微磁场和航天器中特有的微重力环境。空间辐射是影响动物体最主要的因素之一, 主要包括电离辐射和非电离辐射。其中, 电离辐射起最主要作用, 主要是高能粒子和高能电磁射线, 而非电离辐射对航天器中的动物体几乎没有影响。外层空间为高寒环境, 平均温度为 -270.3°C , 当搭载动物的航天器受太阳光直接照射时, 会产生极高的温度; 而背向太阳光时, 可以接近绝对零度。众所周知, 距离地球表面越远, 空气越稀薄, 地球磁场越弱, 当航天器距地球表面 1 000 km 以上时, 它就处于一个空气极其稀薄、磁场比较微弱的环境之中。搭载动物的航天器围绕地球转动时, 理论上内部重力为零, 但由于受到残余大气阻力、航天器自旋等因素影响, 其内部表现为微重力环境。

2 细胞结构和骨架改变

空间环境中, 动物细胞结构形态可能产生变异。经过空间培养后, 鸡胚前庭感受器球囊斑支持细胞的胞核切面面积和周长均显著大于地面对照组^[1]; 肿瘤细胞胞核由椭圆型趋于圆形, 染色质聚集, 核仁变得不明显^[2]。Gaboyard 等^[3]研究改变的重力环境是否影响发育过程中的前庭头发细胞的表型, 他们利用自动孵箱进行新生大鼠小囊的 3D 培养, 培养 1~3 d 后, 与自然条件和诱导 1g 组相比较, 头发细胞发育过程中, 微管结构紊乱, 细胞形状丧失, 重力缺乏影响细胞骨架动力学, 导致细胞特殊的形态表型消失。Zhang 等^[4]研究模拟微重力对心肌细胞的影响, 结果发现, 微重力条件下, 心肌细胞直径减少了 40%, 长-短径比率降低了 70%, 细胞骨架紊乱, 微丝分布不统一。暴露于微重力条件下 20 s 内细胞形状就会发生变化, 细胞于微重力条件下培养 4 d 后, 细胞骨架肌动蛋白就会崩解, 失去焦点黏附; 微重力条件下, 细胞骨架肌动蛋白和微管的改变是细胞结构改变的根本原因^[5]。Lewis 等^[6]将人的淋巴细胞 Jurkat 搭载于航天器中, 空间飞行后, 激光共聚焦显微镜显示, 细胞弥散的缩短的微管从微管组织中心 (Microtubule Organizing Center, MTOC) 延伸, 而地面对照组细胞的离散的微管丝从微管组织中心呈放射状, 一直延伸至细胞膜。培养于模拟微重力的胶质细胞 30 min 后, 细胞骨架受损, 微丝和中间丝结构紊乱, 微管丧失放射性排列, 细胞形状退化; 20 h 后, 细胞逐渐恢复, 重新组装细胞骨架, 出现有丝分裂结构, 微重力对细胞骨架的影响是可逆的, 经过一段时间后即可恢复正常^[7]。细胞骨架是一个复杂的纤维网络, 对微重力和重力改变因素敏感。细胞功能例如细胞器的转运依赖于细胞骨架的完整性; 细胞骨架的活性调节在细胞稳态、细胞分裂和细胞凋亡中起重要

作用。Schatten 等^[8]研究了培养于空间环境中的人淋巴细胞 Jurkat 发现, 细胞的线粒体变异, 线粒体聚集到细胞一边, 这主要是由于微管分解、线粒体不能沿微管转运所致; 改变的重力条件下, 线粒体数量增加, 但线粒体嵴形态改变, 导致其功能改变, 空间环境和改变的微重力条件将影响细胞的微管和线粒体结构, 导致细胞生物学特性变异。

3 细胞增殖能力变化

空间微重力条件下, 细胞增殖速度降低, 经刺激后进入细胞周期的速度减慢, G1 期细胞明显增多, S 期及 G2 期细胞减少。但也有文献报道, 骨细胞不但在 G1 期的生长受到抑制, G2/M 期的生长也同样受到抑制。Skok 等^[9]发现, 模拟微重力条件下, SP-2/O 和 1D6 杂交瘤细胞增殖和黏附能力降低。模拟微重力条件下, 细胞增殖方式改变, 培养的癌细胞能够形成三维多层细胞肿瘤球状体, 可重建原始肿瘤的生长方式^[10]。Kacena 等^[11]将正常小鸡的颅骨造骨细胞搭载于“发现号”航天飞机任务 STS-77, 发射 3 h 和 3 d 后, 利用化学方法固定细胞, 扫描电镜观察发现, 空间飞行 3 d 后, 多层混合细胞数量为 300 ± 100 细胞/ mm^2 , 而 1g 对照组标本的单层细胞数量为 2400 ± 200 细胞/ mm^2 。随后的模拟发射实验表明, 航天器发射后重力加速度的巨大改变并没有对造骨细胞总数或活细胞数量产生有害影响, 发射环境或微重力环境启动了级联事件, 从而导致空间飞行过程中造骨细胞减少。然而也有研究表明, 模拟微重力条件下, 犬间叶干细胞 (Mesenchymal Stem Cell, MSC) 生长状态良好, 增殖能力提高^[12]。Taga 等^[13]利用旋转式生物反应器模拟微重力环境, 研究发现小鼠黑色素瘤细胞 B16-F10 的体外倍增时间增加, 增殖能力降低了 50%, 但与对照组相比, 微重力条件下培养的 B16-F10 细胞接种于 C57BL/6 小鼠后, 成瘤性明显提高, 侵袭能力增强, 可能的原因是微重力环境选择性地提高了成瘤能力较强的 B16-F10 细胞的生存率。模拟微重力条件下, Duke 等^[14]通过评价爱尔新蓝 (Alcian blue) 染色后的软骨细胞节结发现, 软骨细胞分化降低, 增殖能力降低。Landis 等^[15]将正常鸡胚颅骨造骨细胞搭载于“奋进”号航天飞机, 研究微重力和空间飞行对骨细胞的影响。结果表明, 空间飞行组造骨细胞的分化功能降低。空间飞行 72 h 后, T 淋巴细胞对有丝分裂原的增殖反应受到抑制, 具体机理还不清楚。Hashemi 等^[16]利用空间微重力环境和地面模拟系统, 研究第 1 个 24 h 的细胞时间过程, 利用可溶性 CD3 抗体 (Leu4) 刺激回转器中及微重力条件下的外周血单个核细胞, 其细胞表面 IL-2 受体 (CD25) 和 CD69 表达明显降低, 说明回转器中不能利用 Leu4 诱导 T 淋巴细胞从 G0 期向 G1 期的转变。然而, T 淋巴细胞的 TCR 内化和单核细胞 IL-1 合成水平正常, 说明回转器

中的细胞存在细胞激活所需要的细胞间相互作用。微重力条件下, 尽管利用 Bead- Leu4 刺激纯化的 T 淋巴细胞结合和 TCR 内化, 但还是 CD25 分子不表达, CD69 分子部分表达。微重力条件下, T 淋巴细胞增殖受到抑制是在激活过程中的前数小时内的信号事件改变, 这些信号对重要调节分子的表达是必须的。空间环境中, 细胞增殖能力降低可能与细胞的凋亡增加有关, 凋亡在发育、组织稳定、癌症、免疫防御和微重力反应中起重要作用, 它可以通过死亡受体被外部信号启动, 也可以在线粒体中出现。Kossmehl 等^[17]将线粒体富集的甲状腺癌细胞 ONCO- DGI 与正常的甲状腺细胞 HTU- 5 暴露于模拟微重力条件下, 24 h 后, 10% 的癌细胞进入 Fas 依赖的凋亡途径, 但也可以检测到线粒体分解和重新分布, 微管分解和 caspase- 3 激活, 表明外在和内在的凋亡途径被同时激活, 并且利用电镜也检测到 HTU- 5 细胞发生凋亡, 可见微重力可能影响线粒体, 同时启动凋亡。Lewis 等^[6]将人淋巴细胞 Jurkat 搭载于航天器中, 空间飞行 4 h 后, 30% 的空间飞行组细胞和 17% 的地面对照组细胞出现 DNA 浓缩的凋亡特征, 并且空间飞行组的凋亡相关蛋白 Fas/APO- 1 的时间依赖性增加 (空间飞行 1g 组和地面对照组无此现象), 说明在空间飞行过程中生长延迟与凋亡有关, 经空间飞行的 T 淋巴细胞生长延迟和代谢改变与凋亡增加及 Fas/APO- 1 蛋白时间依赖性的提高有关。

4 基因突变增加

空间环境中的射线击中动物细胞 DNA 链, 使其受到损伤, 引发细胞修复系统进行修复。当损伤较严重, 修复系统未能及时修复时, 就会导致细胞基因组变异, 产生染色体畸变。空间辐射环境中, 淋巴细胞染色体失常明显增多, 简单易位增加, 出现双着丝粒染色体和着丝粒环。而且, 细胞 DNA 损伤与暴露于空间辐射中的时间密切相关, 时间越长, DNA 损伤越严重, 染色体畸变越明显。Mognato 等^[18]利用射线照射人外周血淋巴细胞, 然后分别培养于模拟微重力和正常条件下, 检测其细胞存活率和次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶 (Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyl Transferase, HPRT) 基因突变频率, 与 1 g 对照组相比, 模拟微重力条件下, 人外周血淋巴细胞存活率稍微降低, HPRT 基因突变频率明显增加。Manti 等^[19]利用 0~6 Gy 剂量范围的 60 MeV 和中等电压 250 kV X 射线照射外周血淋巴细胞, 细胞分别置于正常重力和微重力条件下进行 DNA 修复, 24 h 后检测射线诱导的染色体异常, 与正常重力条件下相比, 微重力条件下修复后的染色体异常未见明显增多。Canova 等^[20]利用 γ 射线照射类淋巴母细胞 TK6, 分别在 1g 和模拟微重力条件下培养照射后的 TK6 细胞, 检测 HPRT 突变频率和微核细胞。结果显示, 模拟微重力条件下培

养的 TK6 细胞的 PRT 突变频率和微核细胞明显增加, 模拟微重力环境可以提高 γ 射线对 TK6 细胞基因损伤的修复作用。但也有研究发现, 空间飞行和微重力环境不能诱导人细胞突变, Ishizaki 等^[21]将 HCT- 116 细胞搭载于“发现号”航天飞机任务 STS- 95, 空间飞行 9 d 后, 单克隆化细胞, 通过 PCR 方法扩增微卫星重复序列, 使用 PCR 片段的方法检测微卫星的突变, 结果发现细胞基因微卫星与毒毛旋花苷抗性表型无明显变化。

5 基因表达变异

空间环境影响动物细胞基因转录, 而且对不同动物细胞内不同基因的影响是不同的。Boonyaratankomkit 等^[22]利用基因芯片检测模拟微重力条件下 T 淋巴细胞的表达情况, 发现 91 个基因表达受到明显抑制, 这些基因主要被 PKA 通路的转录因子 NF- κ B, CREB 和 AP- 1 所调节, PKA 可能在微重力条件下 T 淋巴细胞的活化中起到重要作用。模拟微重力环境可以提高大鼠的 WB- F344 细胞纤维连接蛋白 (Fibronectin) 和 E- 钙黏附素 (E- cadherin) mRNA 水平, 这可能是微重力促使细胞聚集的分子机制^[23]。Morbidelli 等^[24]分析了模拟微重力条件下内皮细胞基因的表达情况, 结果显示, 内皮细胞凋亡前信号的表达增加, 抗凋亡和增殖相关基因的表达下调。空间环境中, 动物体骨组织丢失增加, 生成降低, 导致动物体出现骨质疏松症状, 这可能与空间环境中骨细胞的基因表达变化有关。Hughes- Fulford 等^[25]将造骨细胞搭载于航天器中, 探讨空间微重力环境对造骨细胞基因表达和细胞核形态的影响。在空间飞行过程中, 造骨细胞被激活, 与地面对照组相比, 造骨细胞增殖细胞核抗原 (PCNA)、转化生长因子 β (TGF- β)、环氧合酶- 2 (cox- 2)、胞浆磷脂酶 A2 (cPLA2)、骨钙素 (OC)、c- myc、成纤维细胞生长因子- 2 (FGF- 2)、bcl- 2 和 bax 基因表达均受到明显抑制, 这些基本上都是与细胞增殖相关的基因, 受到抑制后, 细胞增殖也就明显减低。Pardo 等^[26]将前成骨细胞 2T3 暴露于模拟微重力环境下, 基因芯片检测细胞 10 000 个基因的表达情况发现, 表达上调和下调 2 倍的基因分别有 88 和 52 个; 利用 RT- PCR 方法验证基因芯片结果发现, 模拟微重力环境下, 碱性磷酸酶 (ALP)、runt 相关转录因子 2 (runtx2)、骨调节蛋白、甲状旁腺激素 (PTH) 受体 1 表达下调, 组织蛋白酶 K 表达上调, 骨形态发生蛋白 4 和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 表达无明显变化。空间微重力条件下, 造骨细胞的 cox- 2, c- myc, bcl- 2, TGF- β 1, bFGF 和 PCNA mRNA 水平明显降低, cox- 1 不表达^[27]。Nakamura 等^[28]将人造骨细胞培养于模拟微重力环境发现, 第 1 天, OC, ALP, CBFA1, VDR, RANKL 和 OPG 的 mRNA 水平分别降低至 21%, 65%, 62%, 52%, 43% 和 54%, ALP 活性降低至正常水平的 75%; 第 2 天, OC 和 RANKL 的 mRNA 水平降低至正

常水平的 77% 和 61%，这些基因表达的变化可能与微重力诱导的骨质疏松有关。Nakamura 等^[29]还利用回转器模拟微重力，将正常的人造骨细胞培养于回转器中 12h、24h、48h 和 96 h，半定量 RT-PCR 分析 bax、bcl-2、XIAP 和 caspase-3 基因的 mRNA 水平。与 1g 对照组相比，回转器旋转 24 h 后，bax/bcl-2 的 mRNA 比率(凋亡指示剂)明显增加到 136%，而 XIAP mRNA(抗凋亡分子)水平增加到 138%，caspase-3 基因 mRNA 水平不受微重力的影响，可见在微重力条件下可能通过线粒体的上游通路调节细胞凋亡。空间微重力环境下，造骨细胞 c-fos mRNA 水平提高，立即使早期生长基因 cox-2 表达减低，且检测不到 cox-1 的表达，肌动蛋白 mRNA 水平无明显变化，说明造骨细胞进入细胞周期减慢^[30]。Wan 等^[31]研究模拟失重对成骨细胞细胞外基质 mRNA 的影响，实验采用离体大鼠成骨细胞水平轴回转模拟失重效应，用 RT-PCR 技术分别检测成骨细胞中的骨桥素(OPN)和骨黏连蛋白(ON)的 mRNA 水平，结果发现，分别回转 24 h、48 h、72 h 后，OPN 和 ON 的 mRNA 含量显著下降，提示模拟失重导致的细胞外基质蛋白基因表达下降可能是模拟失重环境下骨丢失的原因之一。

6 蛋白质表达改变

Cubano 等^[32]将人淋巴细胞 Jurkat 搭载于航天飞机中，空间飞行后，Jurkat 细胞对有丝细胞分裂原刺激反应性降低，生长停止和凋亡增加，空间微重力条件下，随着时间的延长，可溶性细胞凋亡因子 Fas/APO-1(sFas)分泌增加。模拟微重力条件下，T 淋巴细胞激活标志 CD69 和 CD25 的表达峰值出现延迟；IL-2 分泌、核转录因子活化 T 细胞核因子(NFAT)和激活蛋白-1(AP-1)表达受到明显抑制，T 淋巴细胞不能正常活化增殖^[33-35]。模拟微重力条件下，微血管 1G11 细胞 p21 表达上调，IL-6 表达下调；白细胞 VEGFR-2/VEGF-A 分泌减低，导致内皮细胞和白细胞凋亡增加，增殖降低^[36-37]。模拟微重力条件下，嗜铬细胞瘤 PC12 细胞的 NO 合酶表达增加，骨髓单核细胞 U937 细胞分裂周期蛋白 25B 表达下调，增殖能力明显降低，但其凋亡却未见明显变化，这可能与热休克蛋白-70 的表达上调有关^[38-39]。培养于生物反应器中微载体上的小鼠成肌细胞 C2C12、肌细胞生成素、 α 辅肌动蛋白、收缩肌球蛋白(47%)和原肌球蛋白(63%)水平降低^[40]。培养于模拟微重力条件下的甲状腺癌细胞，其基质蛋白和 TGF- β 1 表达增加，甲状腺球蛋白、ft3 和 ft4 分泌明显降低^[10]。甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)对于肺和骨骼的发育和稳定是非常重要的。Torday 等^[41]将肺和骨骼细胞培养于回转器中 72 h，起始 8 h，PTHrP 表达急剧降低(80%~90%)，随后的 64 h 维持在此低水平。微重力条件下的细胞培养介质中的 PTHrP 产量由 12 pg/ml·h 下降到 1 pg/ml·h，将细胞重

新置于 1g 条件下培养 24 h，PTHrP 表达恢复至正常水平。由此可见，PTHrP 可能是一个感受重力的敏感的旁分泌机制。Ontiveros 等^[42]将小鼠的 MC3T3-E1 造骨细胞培养于微载体上生长 14 d，然后置于回转器中生长 24 h，与空间飞行中骨组织形成降低相一致，模拟微重力条件下，ALP 和 OC 表达分别降低 80% 和 50%，另外，runx2 表达和 AP-1 反式激活(造骨细胞分化和骨组织形成的关键因子)降低超过 60%。结果表明，在微重力环境下，可能通过减低 runx2 和 AP-1 活性抑制造骨细胞分化。Kunisada 等^[43]将造骨细胞样细胞 Hu09 培养于回转器中，发现总蛋白(细胞增殖指标)没有受到明显抑制，但 ALP 活性和 OC 产量明显降低。Rucci 等^[44]研究发现，模拟微重力条件下，大鼠造骨细胞碱性磷酸酶表达和活性增加，骨桥蛋白、骨钙素和骨形态发生蛋白 4 表达增加，而骨连接蛋白、骨唾液蛋白 II 和骨形态发生蛋白 2 表达无明显变化，但造骨细胞增殖减弱，可以检测到核小体大小的 DNA 片段。然而，微重力环境没有激活 p53、bcl-2/bax、caspase-8 的凋亡通路。同时，IL-6 水平上调，被微重力激活。由此可见，在微重力环境下，将减少造骨细胞的生命周期，提高 IL-6 表达水平，导致造骨细胞效率低下和活性增加，潜在地导致骨组织丢失。

空间环境和模拟条件下，同种细胞的不同蛋白质的表达变化不相同，而且同种蛋白质在不同细胞中的表达也各不相同，可见不同细胞在空间环境中的反应是不同的。蛋白质是细胞功能的主要执行者，其表达量的改变必然导致细胞结构和功能上的变异。

受空间环境的影响，细胞染色体可能发生畸变，从而导致细胞基因突变，这就有可能使细胞性状产生变异。培养于空间环境中的离体细胞生物学性状的改变较为明显，体内细胞由于受机体整体的调节作用，生物学性状变化较小。目前，载人航天是国际航天的热点，研究空间环境对哺乳动物细胞的影响，防止宇航员在空间环境中免受损伤是空间生物学的重要课题。空间环境因素复杂，目前在地面条件下还难以真实地模拟空间环境因素，这就限制了对空间环境生物学效应的研究。如何在地面条件下真实地模拟空间环境因素，或者如何利用现有的空间资源开展空间生物学的研究是目前空间生物学家急需解决的重要问题。

参考文献(References)

- [1] 陈向东, FERMIN C D, MARTIN D, 等. 太空发育鸡胚的前庭感受器细胞形态学研究 [J]. 神经解剖学杂志, 2002, 18(3): 227-231.
CHEN Xiangdong, FERMIN C D, MARTIN D, et al. The morphological study of vestibular organ cells of chicken embryos hatched in space[J]. Chin J Neuroan, 2002, 18(3): 227-231.

- [2] 唐劲天, 房青, 向青, 等. 太空环境诱导肿瘤细胞变异的初步结果[J]. 中日友好医院学报, 2003, 17(4): 229- 232.
TANG Jintian, FANG Qing, XIANG Qing, et al. The preliminary results of space environments inducing tumors cells to change[J]. J China- Japan Friends Hos, 2003, 17(4): 229- 232.
- [3] GABOYARD S, BLANCHARD M P, TRAVO C, et al. Weightlessness affects cytoskeleton of rat utricular hair cells during maturation in vitro[J]. Neuroreport, 2002, 13 (16): 2139- 2142.
- [4] ZHANG X, WANG G, DING B, et al. Effects of simulated weightlessness and gamma- irradiation on myocardial cells and osteoblasts[J]. Space Med Med Eng, 1998, 11 (5): 313- 317.
- [5] HUGHES - FULFORD M. Function of the cytoskeleton in gravisensing during spaceflight[J]. Adv Space Res, 2003, 32(8): 1585- 1593.
- [6] LEWIS M L, REYNOLDS J L, CUBANO L A, et al. Spaceflight alters microtubules and increases apoptosis in human lymphocytes (Jurkat) [J]. FASEB J, 1998, 12 (11): 1007- 1018.
- [7] UVA B M, MASINI M A, STURLA M, et al. Clinorotation- induced weightlessness influences the cytoskeleton of glial cells in culture[J]. Brain Res, 2002, 934(2): 132- 139.
- [8] SCHATTEN H, LEWIS M L, CHAKRABARTI A. Spaceflight and clinorotation cause cytoskeleton and mitochondria changes and increases in apoptosis in cultured cells [J]. Acta Astronaut, 2001, 49(3- 10): 399- 418.
- [9] SKOK M V, KOVAL L M, PETROVA Y I, et al. The effect of simulated microgravity on hybridoma cells[J]. Acta Astronaut, 2005, 56(8): 721- 728.
- [10] GRIMM D, KOSSMEHL P, SHAKIBAEI M, et al. Effects of simulated microgravity on thyroid carcinoma cells [J]. J Grav Physiol, 2002, 9(1): 253- 256.
- [11] KACENA M A, TODD P, LANDIS W J. Osteoblasts subjected to spaceflight and simulated space shuttle launch conditions[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2003, 39(10): 454- 459.
- [12] 张延芳, 陈槐卿, 黄华, 等. 旋转生物反应器的力学环境及其对细胞生长的影响. 生物医学工程学杂志, 2006, 23(2): 400- 404.
ZHANG Yanyan, CHEN Huaqing, HUANG Hua, et al. Mechanical environment of rotating bioreactor and its effect on cell growth[J]. J Biomed Eng, 2006, 23(2): 400- 404.
- [13] TAGA M, YAMAUCHI K, ODLE J, et al. Melanoma growth and tumorigenicity in models of microgravity[J]. Aviat Space Envir Med, 2006, 77(11): 1113- 1116.
- [14] DUKE P J, MONTUFAR- SOLIS D, HAMAZAKI T, et al. Clinorotation reduces number, but not size, of cartilaginous nodules formed in micromass cultures of mouse limb bud cells[J]. Adv Space Res, 1998, 21(8- 9): 1065- 1072.
- [15] LANDIS W J, HODGENS K J, BLOCK D, et al. Spaceflight effects on cultured embryonic chick bone cells[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(6): 1099- 1112.
- [16] HASHEMI B B, PENKALA J E, VENS C, et al. T cell activation responses are differentially regulated during clinorotation and in spaceflight [J]. FASEB J, 1999, 13(14): 2071- 2082.
- [17] KOSSMEHL P, SHAKIBAEI M, COGOLI A, et al. Weightlessness induced apoptosis in normal thyroid cells and papillary thyroid carcinoma cells via extrinsic and intrinsic pathways [J]. Endocrinology, 2003, 144 (9): 4172- 4179.
- [18] MOGNATO M, CELOTTI L. Modeled microgravity affects cell survival and HPRT mutant frequency, but not the expression of DNA repair genes in human lymphocytes irradiated with ionizing radiation [J]. Mutat Res, 2005, 578 (1- 2): 417- 429.
- [19] MANTI L, DURANTE M, CIRRONE G A, et al. Modelled microgravity does not modify the yield of chromosome aberrations induced by high- energy protons in human lymphocytes[J]. Int J Rad Biol, 2005, 81(2): 147- 155.
- [20] CANOVA S, FIORASI F, MOGNATO M, et al. “Modeled microgravity” affects cell response to ionizing radiation and increases genomic damage[J]. Rad Res, 2005, 163 (2): 191- 199.
- [21] ISHIZAKI K, NISHIZAWA K, KATO T, et al. Genetic changes induced in human cells in Space Shuttle experiment (STS- 95)[J]. Aviat Space Envir Med, 2001, 72(9): 794- 798.
- [22] BOONYARATANAKORNKIT J B, COGOLI A, LI C F, et al. Key gravity- sensitive signaling pathways drive T cell activation[J]. FASEB J, 2005, 19(14): 2020- 2022.
- [23] 曲鑫建, 李惠侠, 孙世铎, 等. 模拟微重力条件下 WB- F344 细胞的三维培养. 生物工程学报, 2006, 22(4): 672- 676.
Qu Xinjian, Li Huixia, Sun Shiduo, et al. Three - dimensional spheroid model for cultivating WB- F344 cells in simulated microgravity[J]. Chin J Biotech, 2006, 22(4): 672- 676.
- [24] MORBIDELLI L, MONICI M, MARZILIANO N, et al. Simulated hypogravity impairs the angiogenic response of endothelium by up- regulating apoptotic signals [J]. Biochem Biophys Res Comm, 2005, 334(2): 491- 499.
- [25] HUGHES - FULFORD M, RODENACKER K, JUTTING U. Reduction of anabolic signals and alteration of osteoblast nuclear morphology in microgravity[J]. J Cell Biochem, 2006, 99(2): 435- 449.
- [26] PARDO S J, PATEL M J, SYKES M C, et al. Simulated microgravity using the Random Positioning Machine inhibits differentiation and alters gene expression profiles of 2T3 preosteoblasts [J]. Amer J Physiol Cell Physiol, 2005, 288(6): C1211- 1221.

- [27] HUGHES - FULFORD M. Changes in gene expression and signal transduction in microgravity[J]. J Grav Physiol, 2001, 8(1): 1- 4.
- [28] NAKAMURA H, KUMEI Y, MORITA S, et al. Suppression of osteoblastic phenotypes and modulation of pro- and anti- apoptotic features in normal human osteoblastic cells under a vector- averaged gravity condition [J]. J Med Dent Sci, 2003, 50(2): 167- 176.
- [29] NAKAMURA H, KUMEI Y, MORITA S, et al. Antagonism between apoptotic (Bax/Bcl- 2) and anti- apoptotic (IAP) signals in human osteoblastic cells under vector- averaged gravity condition [J]. Ann N Y Acad Sci, 2003, 1010: 143- 147.
- [30] HUGHES - FULFORD M, TJ ANDRAWINATA R, FITZGERALD J, et al. Effects of microgravity on osteoblast growth [J]. Gravit Space Biol Bull, 1998, 11(2): 51- 60.
- [31] 万玉民, 马永洁, 张晓铀, 等. 回转对离体大鼠成骨细胞中骨粘连蛋白及骨桥素 mRNA 的影响 [J]. 生理学报, 2005, 57 (3): 384- 388.
WAN Yumin, MA Yongjie, ZHANG Xiaoyou, et al. Effects of rotation on osteonectin and osteopontin mRNA level of cultured osteoblasts in rats[J]. Acta Physiol Sin, 2005, 57 (3): 384- 388.
- [32] CUBANO L A, LEWIS M L. Fas/APO - 1 protein is increased in spaceflown lymphocytes (Jurkat) [J]. Exp Gerontol, 2000, 35(3): 389- 400.
- [33] RITZ B W, LELKES P I, GARDNER E M. Functional recovery of peripheral blood mononuclear cells in modeled microgravity[J]. FASEB J, 2006, 20(2): 305- 307.
- [34] SIMONS D M, GARDNER E M, LELKES P I. Dynamic culture in a rotating- wall vessel bioreactor differentially inhibits murine T- lymphocyte activation by mitogenic stimuli upon return to static conditions in a time- dependent manner [J]. J Appl Physiol, 2006, 100 (4): 1287- 1292.
- [35] MORROW M A. Clinorotation differentially inhibits T- lymphocyte transcription factor activation [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2006, 42(5- 6): 153- 158.
- [36] COTRUPI S, RANZANI D, MAIER J A. Impact of modeled microgravity on microvascular endothelial cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1746(2): 163- 168.
- [37] VINCENT L, AVANCENA P, CHENG J, et al. Simulated microgravity impairs leukemic cell survival through altering VEGFR- 2/VEGF- A signaling pathway[J]. Ann Biomed Eng, 2005, 33(10): 1405- 1410.
- [38] QU L, YANG T, YUAN Y, et al. Protein nitration increased by simulated weightlessness and decreased by melatonin and quercetin in PC12 cells [J]. Nitric Oxide, 2006, 15(1): 58- 63.
- [39] MAIER J A. Impact of simulated microgravity on cell cycle control and cytokine release by U937 cells[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2006, 19(2): 279- 286.
- [40] TORGAN C E, BURGE S S, COLLINSWORTH A M, et al. Differentiation of mammalian skeletal muscle cells cultured on microcarrier beads in a rotating cell culture system[J]. Med Biol Eng Comp, 2000, 38(5): 583- 590.
- [41] TORDAY J S. Parathyroid hormone- related protein is a gravisensor in lung and bone cell biology[J]. Adv Space Res, 2003, 32(8): 1569- 1576.
- [42] ONTIVEROS C, McCABE L R. Simulated microgravity suppresses osteoblast phenotype, Runx2 levels and AP- 1 transactivation[J]. J Cell Biochem, 2003, 88 (3): 427- 437.
- [43] KUNISADA T, KAWAI A, INOUE H, et al. Effects of simulated microgravity on human osteoblast- like cells in culture[J]. Acta Med Okayama, 1997, 51(3): 135- 140.
- [44] RUCCI N, MIGLIACCIO S, ZANI B M, et al. Characterization of the osteoblast- like cell phenotype under microgravity conditions in the NASA- approved Rotating Wall Vessel bioreactor (RWV)[J]. J Cell Biochem, 2002, 85(1): 167- 179.

(责任编辑 朱宇)

· 举报信箱 ·

E- mail: hjy@cast.org.cn

学术不端行为举报

河北工业大学土木工程学院赵晓艳、李静娟, 中国建筑集团有限公司臧民和天津大学岩土工程研究所蔡靖发表在《建筑科学》2004 年第 20 卷第 4 期第 38 页到第 42 页的论文, “基桩低应变缺陷定量分析新方法的研究”, 与河北工业大学土木工程学院赵晓艳、李静娟, 天津大学岩土工程研究所蔡靖和河北工业大学材料学院梁春永发表在《河北工业大学学报》2004 年第 33 卷第 4 期第 113 页到第 116 页的论文“基桩低应变缺陷定量分析的一种新方法”内容完全相同。

(本刊编辑部)