



微重力环境下多巴胺稳态调控 行为功能的作用机制*

杨 昕¹⁾ 李 科¹⁾ 刘 冉²⁾ 赵旭东¹⁾ 王华林¹⁾ 毛兰群²⁾ 侯莉娟^{1)**}

(¹⁾ 北京师范大学体育与运动学院, 北京 100875; ²⁾ 北京师范大学化学学院, 北京 100875)

摘要 随着中国深空探索和长期载人飞行任务的加速推进, 保障航天员在极端空间环境下的生理与行为功能成为亟需解决的问题。空间微重力是影响神经行为稳态的重要因素之一, 对航天员的身体健康造成多种风险。多巴胺 (dopamine, DA) 作为关键的神经递质, 广泛参与奖赏机制、动机驱动、执行功能及感觉运动整合等行为调控。研究表明, 微重力环境可通过影响DA能神经元活性、受体分布、酶表达和代谢通路, 引起DA稳态紊乱, 进而导致运动协调失衡、空间定向困难及认知决策能力下降等一系列行为功能障碍。同时, 脑脊液分布的变化与脑结构重塑也可能影响DA系统的功能调节。维持DA稳态在保障神经可塑性与稳定行为功能方面具有重要意义, 深入解析微重力环境下DA稳态调控机制, 不仅有助于揭示重力变化对神经行为功能的影响, 也为制定针对性的干预策略, 如药物治疗、神经调控和运动训练等提供理论基础。本文综述了DA调控在微重力适应中的应用潜力, 旨在为航天员的长期太空任务健康防护提供科学依据, 并为微重力环境下行为功能的机制解析与干预拓展新的视角。

关键词 微重力, 多巴胺稳态, 神经可塑性, 行为功能

中图分类号 Q42, R582

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0153

CSTR: 32369.14.pibb.20250153

当前, 中国航天事业正快速发展, 天宫空间站实现常态化运行, 嫦娥探月工程稳步开展, 载人登月任务加速规划^[1]。随着深空探测任务推进, 航天员需长期暴露于复杂应激环境中, 包括微重力、空间辐射、社会隔离及心理压力等, 这些因素可能对航天员的生理机能和心理健康构成潜在风险。

微重力作为与地球差异最大、对人体影响最为直接的因素, 不仅引发了神经行为功能障碍, 同时诱导适应性神经可塑性^[2]。脑脊液重新分布, 导致脑室扩张、视神经水肿等, 引起脑结构重塑, 影响航天员的认知功能和运动协调能力。此外, 体内重力感受器的变化还可能影响神经信号传导过程, 造成神经递质释放紊乱, 介导适应性行为障碍。这些改变不仅影响了航天员的个人健康状态, 还可能影响他们在太空飞行中的风险判断和任务执行效率^[3]。因此, 研究人员需要在空间环境下, 探索大脑的工作原理、规律和机制, 并针对性地提出有效的防护措施, 进而保障空间站航天员健康、高效

工作, 为载人登月和深空探测等提供重要支撑。

由环境变化引起的脑内化学物质合成代谢及浓度变化是中枢神经可塑性的关键表现^[4]。研究表明, 多巴胺 (dopamine, DA) 作为大脑内重要的神经递质, 在微重力环境下, 其合成、代谢、受体表达及转运机制发生紊乱, 导致神经环路调控失衡。具体表现为运动协调障碍、认知功能下降及情绪异常等多维度行为功能的受损。DA稳态失衡在微重力环境中呈现明显的时空特异性, 短期表现为急性代谢波动, 长期则导致递质合成与清除能力下降。不同脑区受损程度不一, 黑质-纹状体通路主要影响运动功能, 前额叶与伏隔核则关联认知与情绪调控异常。

* 国家自然科学基金 (22134002), 人因工程全国重点实验室基金 (HFNKL2025J02) 和北京师范大学博士生学科交叉基金 (BNXXKJC2313) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-58808038, E-mail: houlij@bnu.edu.cn

收稿日期: 2025-04-08, 接受日期: 2025-05-22

解析DA稳态在微重力适应性调节中的作用,已成为保障长期太空任务执行效能的关键科学问题。本文将系统性综述微重力对中枢神经重塑的影响,以及如何通过调控DA稳态来修复神经功能,为航天员长期驻留太空的健康维护提供新的研究视角和科学依据,也为推动中国航天医学向精准医学转型提供重要支撑,助力深空探索能力的全面提升。

1 微重力环境下行为功能的适应性变化

1.1 微重力环境及模拟微重力

微重力环境是指在近地轨道运行的航天器内部呈现出的特殊重力状态,其本质为轨道动力学因素导致航天器内部物体或人员表现重量远低于在地面的实际重量。以中国天宫空间站及国际空间站为例,当其运行于距地约400 km的轨道高度时,由于高速运动产生的离心力抵消了大部分引力,舱内重力加速度约为地球表面的 $10^{-6}\sim 10^{-4}$,这种重力状态被称为“微重力”^[5]。鉴于在轨实验的科研成本及技术复杂性,科研人员系统性构建了地面微重力模拟平台,以突破空间实验资源的限制,深化对失重生理效应的机制探索。主要分为直接式与间接式,直接式包括火箭发射、失重飞机,以及高空坠落等,该类方法能真实模拟太空飞行的微重力环境,但模拟时长相对较短,如探空火箭模拟的微重力状态约为6~12 min^[6],失重飞机可维持约22 s的微重力状态,德国的不来梅落塔在物体自由落体过程中,微重力时间仅能持续约4.5 s^[7]。

间接式则支持长期生理效应研究,并且成本更低、适用性更广。对于人体身,主要包括浸水法与头低位卧床实验法,其中头低位卧床实验法(head-down bed rest, HDBR)最为广泛应用^[8-9]。通过保持-6°头低脚高的卧位姿势来模拟航天失重生理效应,能够系统性复现航天员在真实太空任务中出现的肌萎缩、骨密度下降、体液头向转移、循环血容量降低、心血管调节功能改变以及立位耐力下降等多项生理适应反应^[10]。

由于人体模型受到有创实验的限制,大小鼠后肢卸载模型作为经典的实验手段,被广泛应用于模拟失重状态的研究中。该模型通过将实验鼠后肢处于悬空状态,前肢着地可自由活动,身体与地面呈约30°夹角的方式,来模拟微重力环境下动物体可能产生的生理和行为变化^[11]。Cosmos 2044国际太空飞行任务采用地面后肢卸载模型作为真实太空微

重力的模拟替代方案,结果表明,该模型诱发的大鼠肌凝蛋白周转减慢、体液转移、骨质疏松及循环系统紊乱等症状,与航天员在真实微重力环境下所经历的生理变化高度一致^[12]。除此之外,通过2D/3D回转仪或随机定位仪可实现组织和细胞培养等小样本的模拟失重^[13]。将地面模拟失重实验与天基实验相结合,可覆盖航天任务的多样化需求。我们能够更加深入地了解微重力环境对人体生理机能的影响,为未来的航天任务提供更加全面和准确的科学依据。

尽管地面模拟方法为失重生理机制研究提供了可控实验平台,但不同模型在应用范围和研究深度方面仍存在显著差异。HDBR适用于人体整体反应的长期观察,能较好地模拟微重力对体液分布、循环系统和神经认知的影响,但其在神经细胞层面的直接检测能力有限,且受伦理与时间限制,样本量较小。而后肢卸载模型具有良好的可控性和重复性,广泛应用于啮齿类动物神经系统的适应性研究,尤其适合探究微重力对神经递质、激素等关键神经化学物质的调控机制及其对运动与认知行为的潜在影响。但该模型在认知任务复杂性和大脑结构相似性方面不及灵长类模型,导致其在行为功能研究中存在一定的跨物种外推限制。因此,在选用模拟方法时,需综合考虑研究目的、目标系统和物种差异,以增强实验结果在航天医学实际中的参考价值。

1.2 微重力环境对中枢神经可塑性的影响

微重力对机体最大的影响为体液转移,承重结构改变及重力感受器重塑^[14]。这些变化不仅影响神经元细胞器和细胞骨架的形态,还影响了神经信号传递与脑网络间的功能连接,最终导致行为表现出现障碍,对航天员的工作效率、身体健康和执行任务的安全性都构成潜在威胁^[15](图1)。

1.2.1 体液转移

在地球环境中,当人体从仰卧位转为直立位时,体位变化会形成静水压力梯度,促使体液沿压力梯度向下流动并汇聚于下肢。而在太空微重力条件下,重力缺失导致静水压力梯度消除,体液随失重效应向上肢及头部重新分布,引发头部血流量增加^[16]。微重力诱导的流体动力学失衡引发体液头向转移,这一病理生理过程可诱发前庭功能障碍,并导致眼部血管重构及脑实质微环境紊乱。体液转移使眼内压与颅内压升高,引发太空飞行相关神经-眼综合征(spaceflight associated neuro-ocular

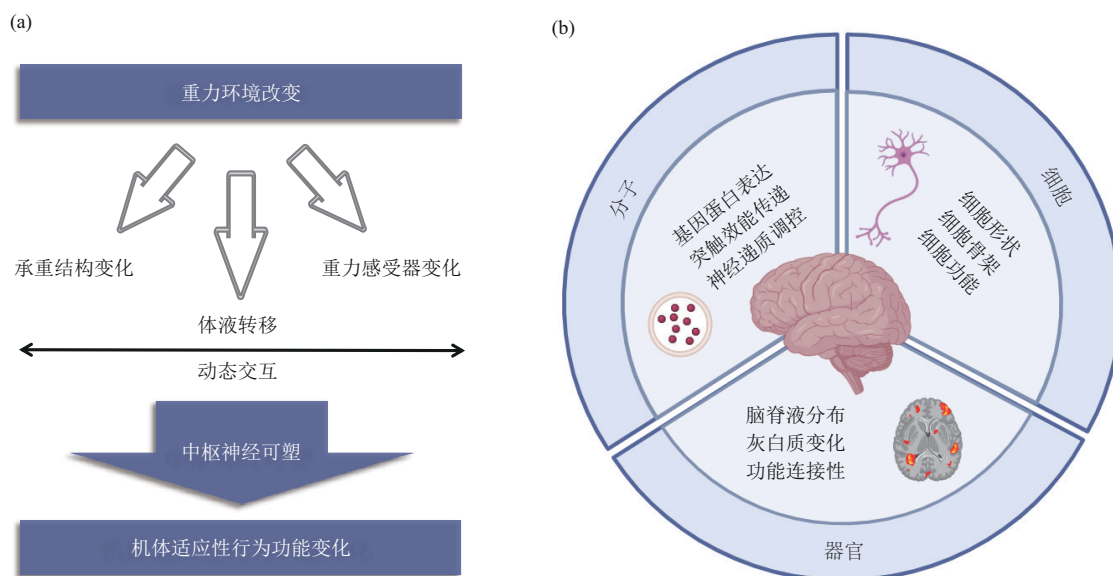


Fig. 1 Mechanisms of microgravity-induced central nervous system plasticity and behavioral function alterations

图1 微重力诱导的中枢神经可塑性与行为功能变化机制

(a) 重力环境改变对机体的影响机制; (b) 分子-细胞-器官对重力变化的响应机制。

syndrome, SANS), 其特征包括视盘水肿、脉络膜皱褶及远视漂移等^[17]。已有研究证明, SANS的潜在机制与线粒体功能障碍和DA耗竭有关^[18-19]。

除了引发神经-眼结构的病理改变, 脑部微环境体液分布变化还可触发大脑结构重塑, 表现为灰质体积增加及侧脑室扩张^[20-21]。脑磁共振成像显示航天员出现脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)容积增加相关的脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH), 此类影像学特征与地面脑小血管病患者的WMH存在表型相似性, 被证实与认知功能障碍及痴呆风险升高存在关联^[22]。

此外, 长期太空暴露引发的CSF循环动力学紊乱, 还可能通过干扰大脑蛋白质代谢产物的清除效率, 引发异常蛋白质沉积。 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)斑块与 α 突触核蛋白聚集分别是阿尔茨海默病与帕金森病的标志性病理特征^[23-24]。越来越多的证据表明, 阿尔茨海默病中A β 沉积的严重程度与CSF介导的蛋白质清除功能障碍有关^[25]。因此, 长期太空任务可能加剧易感个体的病理性蛋白质聚集, 进而加速认知衰退进程。

研究进一步证明, 太空飞行后航天员CSF间隙变窄^[26-27], 大脑位置明显向上移动, 腹侧额叶

和颞叶的灰质体积减少, 中央前回、中央后回、楔前叶和后扣带回区域的灰质体积增加^[28-29], 丘脑体积减少和枕叶皮质变薄^[30]。这些区域在运动协调、认知记忆等功能调控中扮演重要角色。飞行后皮质纹状体等运动区域神经连接发生变化, 飞行前后脑内结构变化与运动控制失衡显著相关^[31]。经历6个月长期太空飞行的航天员, 运动皮层与小脑间的前庭-运动关联区域以及默认模式网络内部的功能连接性减弱, 导致空间定向与运动协调能力下降^[32]。

微重力所致的体液重新分布, 可能诱发或加重神经退行性病变相关的认知与运动功能损害, 构成长期太空任务中的重要健康风险因素。这些变化提示, 应从结构、代谢与功能多维角度, 系统评估微重力对脑健康的长期影响, 并探索针对性干预策略以保障航天员的神经认知能力。

1.2.2 承重结构及重力感受器

骨骼肌肉系统作为主要的承重结构, 对力负荷的改变非常敏感。在微重力影响下, 骨丢失和肌肉萎缩具有机体部位的特异性, 骨丢失主要发生在承重骨的部位, 而维持姿势的肌肉受影响最严重^[33]。在后肢卸载7d的小鼠中, 观察到颅骨骨密度的增加^[34], 这种承重结构的变化可能是颅内压增高的潜在机制^[35]。

空间晕动症和定向失衡所表现出的肌骨系统控制障碍根本源于神经系统受损。在地球重力环境下, 中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 通过整合躯体感觉、本体感觉及视觉系统的输入信号解析空间定向。前庭系统由三个半规管和耳石组成, 分别负责检测角加速度与线加速度^[16]。耳石主要感知机体相对于重力源的空间位置, 但其无法独立区分重力与其他方向的加速度刺激, 需依赖视觉及外周感觉输入进行信号解析^[36]。感知直立是个体识别物体与人的基本方式^[37], 这种对“上”方向的感知能力构成了人类空间认知的神经生物学基础^[38]。

在太空中, 耳石因缺乏重力刺激而失去力学信号输入, 无法提供头部定位信息, 迫使CNS增强对视觉等替代感觉通道的依赖性^[39]。这种感觉整合失衡使得航天员难以准确判断周围物体与人体自身的空间位置, 导致空间定向障碍。航天员在空间站停留初期常出现自身与航天器相对位置感知困难, 但在约30 d后空间定向能力和姿势控制能力显著改善^[40], 表明中枢神经系统对感知输入的重新整合作出了适应性调整。

神经系统的这种适应性在运动决策过程中尤为关键, 神经元通过对多模态感觉输入进行加权整合, 形成运动指令^[41]。Cassady等^[42]报告了暴露于70 d HDBR受试者脑内体感网络的功能连接呈现先增强后减弱的动态模式: 暴露期功能连接性升高, 而在恢复期逐渐回落至基线水平。这种异常增强可能代表中枢神经系统对微重力的适应性代偿机制, 面对复杂任务的执行会产生神经资源分配优化和对微重力环境感觉输入异常的神经环路重塑^[26]。

微重力环境对人体承重结构与重力感受系统的影响是多层次且系统性的。从骨骼肌肉的退化到前庭感知机制的重构, 不仅揭示了人体适应重力改变的生物学基础, 也提示基于地球重力建立的空间认知与运动控制模型在太空中亟需重新审视。尤其是中枢神经系统展现出的可塑性和适应能力, 为未来航天员长期驻留太空提供了神经调节层面的理论支持。这种以感知重整和神经网络重塑为核心的适应机制, 不仅是理解航天生理学的关键切入点, 也可能为地面临床如前庭康复、神经可塑性训练等提供新的思路与干预方向。

1.2.3 其他

通过组学测试, 证明微重力引起氨基酸代谢改变、促炎脂质增加、乳酸产生增加和线粒体呼吸链

功能损伤^[43-45]。研究发现, 微重力影响DA能、胆碱能、谷氨酸能、神经内分泌系统以及一些涉及单胺和糖原的代谢适应。通过单细胞转录组学与空间转录组学分析发现, 空间微重力环境可影响皮层、海马体尤其是纹状体等脑区内与神经发生、突触发生以及氧化应激和神经炎症相关的基因表达, 并存在星形胶质细胞激活和免疫功能失调的现象。以氧化应激和蛋白质错误折叠为主要特征, 揭示了微重力对中枢神经系统的潜在影响及其与地面神经退行性疾病的相似机制^[46]。

一项基于同位素标记的蛋白质组学分析发现, 在大鼠后肢卸载28 d后, 脑内有75个蛋白质过表达, 72个蛋白质表达降低, 而这些蛋白质的表达与突触传递效能及神经递质调控显著相关^[47]。在细胞水平上, 微重力通过影响血流动力学、流体剪切应力及渗透压等调节因素, 引起细胞形状、细胞骨架及膜结构的变化^[48]。研究表明, 微重力会影响神经细胞的膜流动性、膜电位及动作电位^[49], 并延迟新生神经元的成熟过程^[50]。通过空间站细胞成像系统进一步发现, 神经干细胞在向新生神经元分化的过程中, 产生了异常的轴树突结构^[51]。这些发现为阐释空间微重力环境诱发适应性行为功能变化的神经生物学机制提供了新视角。

2 多巴胺的生理功能及稳态调控

微重力环境对中枢神经系统可塑性的影响已逐渐成为空间生命科学的研究热点。研究表明, 长期太空任务中神经元突触重构、神经发生调控以及神经网络动态平衡的改变, 可能源于微重力对神经递质系统的级联效应。在这一复杂的神经适应机制中, DA作为关键神经调质可能发挥着关键作用, 这为解析太空环境中神经可塑性的化学调控机制提供了新的切入点。

2.1 多巴胺的生物合成代谢过程

DA作为中枢神经系统中重要的神经递质, 其功能覆盖运动控制、认知决策、情绪调节及奖赏强化等多维度生理过程, 是神经可塑性与行为适应性的分子基石。瑞典科学家A. Carlsson于1958年首次提出脑内DA不仅是去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 的前体, 还可能作为独立的神经递质存在。当前, DA能神经调控网络的分子编码机制、环路可塑性及其在神经精神疾病中的病理重塑, 已成为神经科学领域的的前沿研究方向^[52-53]。

DA 的起始物质为 L-酪氨酸 (L-tyrosine, Tyr), 在 DA 合成限速酶——酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 作用下生成 3,4-二羟基苯丙氨酸 (3,4-dihydroxyphenyl L-alanine, L-DOPA), 经 L-芳香氨基酸脱羧酶 (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) 作用去掉一个羧基, 生成 DA。TH 与 AADC 均存在于胞浆中, 因此 DA 在 DA 能神经元胞浆内进行合成, 再由单胺囊泡转运体 (vesicular monoamine transporter, VMAT) 转运进入囊泡中储存。DA 能神经元的膨体中含有储存单胺类递质的特征性致密中心囊泡, 这些囊泡在电子显微镜下呈现一致密中心, 称为“致密中心囊泡”。DA 在囊泡合成后储存于致密中心囊泡中, 处于一种隔绝状态, 不易被胞浆内单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 所降解^[54]。

当动作电位传导至神经末梢时, Ca^{2+} 内流触发突触囊泡向突触前膜移动并完成膜融合, 通过胞吐作用以量子释放形式将囊泡内容物释放至突触间隙。释放的 DA 激活突触后膜特异性受体引发生理效应后, 其余要进行灭活, 主要通过两种途径实

现: 约 80% 通过突触前膜的 DA 转运体 (dopamine transporter, DAT) 重摄取回收至突触前膜内; 剩余部分则由 MAO 和儿茶酚胺氧位甲基转移酶 (catechol-O-methyl transferase, COMT) 所酶解。MAO 和 COMT 对 DA 的作用次序因其所在部位不同而异。新合成和重摄取的 DA, 均可被神经元内的 MAO 氧化脱胺成为双羟苯乙酸 (dihydroxy-phenyl-acetic acid, DOPAC), 然后在神经元外甲基化为高香草酸 (homovanillic acid, HVA); 释放到突触间隙的 DA 先被 COMT 转化为 3-甲氧酪胺 (3-methoxy-tyramine, 3-MT), 随即转化为 HVA。DA 代谢过程中的任一步出现异常都可能导致退行性变化^[55]。

DA 通过与下游靶向神经元膜表面的 DA 特异性受体结合, 触发级联分子信号转导, 动态调节神经元的突触效能、兴奋-抑制平衡以及长时程可塑性, 进而介导神经环路的适应性重构与神经网络的内在平衡。通过整合突触、环路及系统多层次的信息, 最终实现对运动执行、奖赏决策等高级功能的行为调控 (图 2a)。

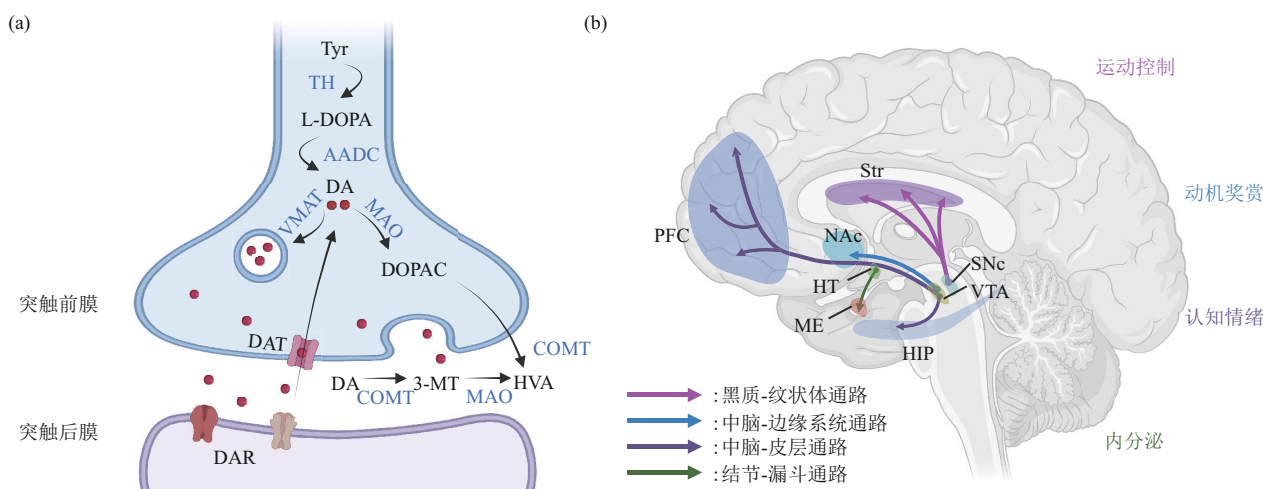


Fig. 2 The biosynthesis process and neural pathways of dopamine

图2 多巴胺的合成代谢途径及神经通路

(a) 多巴胺的合成代谢途径; (b) 多巴胺的神经通路。Tyr: L-酪氨酸 (L-tyrosine); TH: 酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase); L-DOPA: 3,4-二羟基苯丙氨酸 (3,4-dihydroxyphenyl L-alanine); AADC: L-芳香氨基酸脱羧酶 (aromatic L-amino acid decarboxylase); DA: 多巴胺 (dopamine); VMAT: 单胺囊泡转运体 (vesicular monoamine transporter); MAO: 单胺氧化酶 (monoamine oxidase); DOPAC: 双羟苯乙酸 (dihydroxy-phenyl-acetic acid); DAT: 多巴胺转运体 (dopamine transporter); COMT: 儿茶酚胺氧位甲基转移酶 (catechol-O-methyl transferase); 3-MT: 3-甲氧酪胺 (3-methoxy-tyramine); HVA: 高香草酸 (homovanillic acid); DAR: 多巴胺受体 (dopamine receptor); SNc: 黑质致密部 (substantia nigra pars compacta); VTA: 腹侧被盖区 (ventral tegmental area); Str: 纹状体 (striatum) NAc: 伏隔核 (nucleus accumbens) HT: 下丘脑 (hypothalamus); ME: 垂体正中隆起 (median eminence); PFC: 前额叶皮层 (prefrontal cortex); HIP: 海马 (hippocampus)。

2.2 多巴胺系统及生理稳态功能

DA 占中枢神经系统中儿茶酚胺类物质的80%，其来自于DA能神经元的分泌，人类大脑中约1%的神经元为DA能神经元，主要集中于中脑腹侧区域，尤其是黑质（substantia nigra, SN）。SN内约有13.5万个DA能神经元，腹侧被盖区（ventral tegmental area, VTA）分布约为3.5万个，从这些脑区产生的投射构成了DA能系统的解剖学基础^[56-57]。DA能神经传递涉及奖赏、认知、注意力、学习、睡眠和情绪^[58-59]，并在运动功能调控中扮演着重要角色。Cannon^[60]于1929年引入稳态一词，将其定义为“生物体在外部环境和内部需求变化时，能够通过反馈机制调整各个生理参数，使其保持在一个适宜的范围内，从而支持正常的生理功能和健康状态”。在神经科学领域，DA稳态特指DA系统通过递质合成、释放、重摄取及降解的动态平衡，维持突触间DA浓度与受体敏感性的相对稳定，进而实现神经可塑性调节与适应性行为表现。

DA系统通过负反馈和正反馈机制，调节DA的合成与释放^[61]。在精神分裂症患者中，前额叶皮层的DA减少和纹状体DA释放的去抑制是常见的病症表现^[62]。纹状体DA减少是帕金森病患者运动控制失调的主要原因之一^[63-64]，图雷特综合征表现为DA释放和再摄取调节异常^[65]。此外，微透析实验表明，成瘾性药物会增加细胞外DA浓度，脑成像研究显示，愉悦感与精神兴奋剂引起的胞外DA增加存在相关性^[66]。以上DA功能障碍的结果均表明，通过内稳态机制维持DA功能至关重要，而这些机制与合成、储存、释放、代谢和再摄取之间的微妙平衡密切相关^[67]，这些机制可能同时存在于细胞群体水平和个体神经元水平^[68-69]。

DA系统通过其特异性的神经传导通路实现对DA信号的动态调控，这些神经通路构成了情绪调节、认知执行及运动控制等高级功能的生物学基础（图2b）。主要包括以下4条通路：黑质-纹状体通路（nigrostriatal pathway）、中脑-边缘系统通路（mesolimbic pathway）、中脑-皮层通路（mesocortical pathway）和结节-漏斗通路（nodule funnel pathway）。黑质-纹状体通路起自黑质致密部（substantia nigra pars compacta, SNc），延伸至基底神经节（尾状核与壳核），主导运动控制及中枢疼痛调节，抗精神病药物通过阻断该通路的DA受体可能引发锥体外系副作用^[70-71]。中脑-边缘系统通

路起自VTA，投射至杏仁核、梨状皮层、外侧隔核及伏隔核，主导奖赏机制，参与愉悦体验引发的DA释放。该通路功能障碍与药物成瘾的渴求行为及认知损伤密切相关^[72-73]。中脑-皮层通路起自VTA，投射至前额叶皮层及隔海马，调节认知与情绪行为，并与谷氨酸能通路协同作用^[74-75]。结节-漏斗通路起自下丘脑（弓状核与室旁核），投射至垂体正中隆起，通过抑制催乳素分泌调控泌乳现象^[76-77]。

DA能系统通过以上4条通路整合运动、奖赏、认知及内分泌功能。任一通路的异常，如神经元退行性变或信号失调均可能诱发疾病^[78-79]。理解各通路的特异性作用及交互机制，为神经精神疾病的靶向治疗提供了理论依据。同时，大脑具有一定的适应性能力，当DA系统受到损伤或功能障碍时，可以通过改变受体敏感性或增加其他神经递质的参与，进行自我调节，从而在一定程度上弥补DA功能的缺失^[80]。DA稳态的维持对个体在环境变化中的适应性至关重要，是大脑功能正常运行的基础，保证了大脑在面对新环境或压力时，能够快速做出反应并调整认知策略。

3 多巴胺稳态调节微重力下行为功能的机制

3.1 脑内多巴胺系统对微重力环境的响应

新近研究对航天员在短期太空飞行后的脑内代谢物和特异性蛋白质表达进行了检测，强调了解析大脑稳态调节机制对于保障航天员神经健康的重要意义^[81]。长期暴露于微重力环境中诱发航天员身体机能出现衰退，这些变化可能伴随着机体内神经化学物质的适应性变化^[44, 82]。来自航天员飞行后的数据显示，尿液和脑脊液中的DA代谢物HVA和3-MT水平降低，表明DA系统发生重塑^[83]。短期的太空飞行使航天员唾液中的DA水平降低了19%，长期暴露于微重力环境可能导致更严重的全身应激和认知功能受损^[84]。虽然研究人员可通过对航天员进行测试获得一些数据，但信息非常有限，小鼠因个体小、容易培养、繁殖周期短、实验室使用成熟等优点，成为空间微重力环境下研究哺乳动物生理和行为特性的重要原材料^[85]。1973年起，前苏联发射了一系列Cosmos生物卫星，不断输送大小鼠以及其他动物进入太空，返回地面后研究太空环境对生命体的影响。

1983年，在Cosmos 1129卫星返地的Wistar大

鼠上, 首次测定了儿茶酚胺类物质, 包括肾上腺素、NE 和 DA^[86]。STS-54 航天飞机飞行任务中, 发现微重力使大鼠肾上腺组织内 TH 表达活性降低了 35%^[87]。俄罗斯对 BION-M1 卫星上经历 1 个月真实太空飞行的小鼠进行研究, 以确定微重力对脑内 DA 系统关键基因的影响。黑质纹状体 DA 系统被认为是感觉运动信息整合的中心, 研究结果表明, 小鼠纹状体中多巴胺 I 型受体 (D1 dopamine receptor, D1R)、多巴胺 II 型受体 (D2 dopamine receptor, D2R) 的表达均受到影响, TH 和 COMT 分别作为 DA 生物合成和降解的关键酶, 在经过太空飞行后表达水平均降低, 黑质中 TH 的表达也有所降低。这可能是导致小鼠运动功能受损的关键原因^[88]。

胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF) 与脑多巴胺神经营养因子 (cerebral dopamine neurotrophic factor, CDNF) 是调控 DA 系统的两种神经营养因子, GDNF 传递到纹状体或黑质来保护 DA 能神经元免受神经毒素的伤害, 并修复先前受损的神经元, 促进运动功能的恢复, CDNF 对黑质纹状体 DA 系统中的儿茶酚胺能神经元具有神经保护作用 and 神经恢复作用。长期的太空飞行导致纹状体 *GDNF* 基因的表达减少, 黑质中的 CDNF 表达减少。证明了其 DA 能系统的紊乱会导致运动功能的下降^[89]。这些数据表明, 航天飞行效应具有区域特异性。长期太空飞行降低了大脑 DA 系统基因表达, 特别是在黑质纹状体和下丘脑等区域^[90], 揭示 DA 在长期太空飞行后行为障碍的发生中发挥一定的调节作用。

为进一步确定 DA 在失重环境下对运动功能的调控作用, 在前期实验证明失重环境影响线虫运动速率、神经肌肉活动以及正常生长的基础上, 日本 STS-129/130 卫星上行线虫模型证明了 DA 与运动功能之间的关系, 研究表明, 地面模拟微重力和真实空间微重力都会降低线虫内源性 DA 降低, 且降解酶 *COMT-4* 基因表达也有所降低, 并猜测降低的 DA 优先通过与高亲和力的 D2R 结合以抑制信号, 导致运动功能下降。通过外源性补充 DA, 可使线虫 *COMT-4* 表达升高, 且恢复其正常生长及运动功能^[91]。

地面模拟研究通过后肢卸载模型系统揭示了微重力环境对脑内 DA 系统的多层次影响。研究表明, 模拟微重力后大鼠前额叶皮层 DA 组织含量下降, 其代谢产物 DOPAC 与 HVA 同步减少,

DOPAC/DA 比率降低, 提示 DA 合成与代谢通路双重抑制, 此现象与认知灵活性受损密切相关^[92]。微重力还诱导小鼠前额叶皮层 D2R 表达上调, 可能通过负反馈机制加剧认知功能障碍^[93]。在海马区, DA 含量减少导致空间记忆编码异常, 并伴随突触可塑性关键蛋白 PSD-95 表达下调^[47, 94]。为期 3 d 的模拟微重力还可引发黑质-纹状体通路 TH 表达量降低 30%, 其关键激活位点 Ser40 磷酸化水平下降, 抑制 DA 合成, 背侧纹状体 DA 能神经支配减弱导致 PKA/CREB 信号通路活性降低, 可能通过调控突触可塑性相关基因表达影响运动协调能力^[95]。这些发现系统揭示了微重力通过 DA 能系统重构引发神经行为适应障碍的分子基础。

来自真实太空飞行与地面模拟微重力研究的多重证据共同表明, 微重力环境对中枢多巴胺能系统具有显著影响, 表现为 DA 合成、代谢、受体表达及其调控信号通路的多层次适应性变化。这些变化不仅与运动功能障碍密切相关, 还可能涉及认知功能和情绪调节的紊乱。从线虫到哺乳动物的跨物种研究验证了 DA 在失重诱发行为障碍中的核心作用, 提示其作为靶点具有高度的研究和干预价值。

3.2 多巴胺动态平衡对行为功能的调控机制

太空晕动症是航天飞行过程中最常见和突出的生理适应性问题之一^[96]。航天员在太空飞行初期, 由于微重力环境的影响, 常出现感觉运动功能失调, 表现为运动控制能力下降和感觉整合效率降低^[97]。研究发现, 微重力环境会改变大脑中涉及感觉信息处理和运动行为调控的脑区功能, 并影响跨脑区的连接模式, 导致神经网络发生重塑^[98]。在国际空间站上进行的一项啮齿类动物研究中, 研究者对 35 d 太空飞行后小鼠的步态进行了分析, 结果显示, 小鼠步态发生了显著变化, 类似于早期神经退行性疾病中的运动障碍^[99]。姿势不稳和步态失调通常与黑质 DA 能神经元变性有关^[100]。黑质-纹状体 DA 系统在运动行为的控制中起着重要作用, DA 的代谢和释放增强可以促进身体活动^[101]。纹状体中 DA 的活性在运动启动前会增加, 并通过 D1 和 D2 两类 DA 敏感神经元驱动运动行为^[102]。

背外侧纹状体, 也称为感觉运动纹状体, 是感觉运动皮层投射神经元的主要靶点^[103], 其 DA 稳态对感觉运动功能的可塑性起着重要作用^[104]。研究表明, 感觉运动纹状体中 DAT 的耗竭与在线运动序列学习能力的损伤密切相关, 这表明黑质-纹状体 DA 能系统通过调节壳核的感觉运动区活动,

参与训练引导的运动技能习得^[105]。这一发现提示,长期暴露于微重力环境中可能会导致壳核DA能投射效率降低,从而影响航天员复杂操作技能的习得和保持(图3a)。

除了对运动控制相关神经环路的干扰,微重力环境还可能引发更深层次的分子病理反应,如脑内异常蛋白沉积,进一步加重神经网络功能障碍(图3b)。研究表明,航天员在微重力暴露下会出现A β 表达水平升高,其在大脑中的异常沉积直接损害神经元突触可塑性,加剧空间任务中的认知功能衰退^[106]。DA能系统的稳态调控可能为这一病理过程提供代偿性干预靶点。研究表明,VTA的DA能神经元通过释放DA,激活脑啡肽酶(neutral endopeptidase, NEP),以酶依赖性方式特异性降解前额叶皮层中的A β 沉积^[107],这一机制在AD模型小鼠中也已得到验证,左旋多巴治疗可同步实现A β 清除与认知功能改善。

还有研究发现,DAT-CDK9-TFEB信号通路在调节认知功能中起着重要作用。通过抑制DAT功能,能够调控周期蛋白依赖性激酶9(cyclin-dependent kinase 9, CDK9)在溶酶体膜上的定位,从而加速转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)的活化,促进溶酶体的生成,并增强其对A β 的清除效率^[108]。这两条通路共同揭示了DA稳态在A β 代谢中的双重调控作用:一方面,DA通过直接激活降解酶促进A β 的降解;另一方面,DA通过下游信号级联增强溶酶体的清除能力,从而在抑制A β 生成和增强A β 清除两个层面形成神经保护网络。这些机制可能解释了为何VTA到边缘皮质区域的DA能投射减少与早期认知障碍密切相关^[109],以及DA稳态失衡在A β 沉积之前就已经发生了明显变化^[110]。恢复DA动态平衡可能成为对抗微重力诱发认知功能下降的关键策略。

此外,微重力暴露还可能增加航天员出现焦虑、抑郁等情绪障碍的风险^[111]。DA系统在调节心理和情绪健康中发挥关键作用^[112]。在抑郁雌性小鼠动物模型中,mPFC表现出明显的小胶质细胞激活,这一变化与抑郁样行为的严重程度呈正相关。有研究表明,D1R激动剂可通过抑制JNK信号通路的磷酸化,降低促炎因子如白介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的表达,从而减弱小胶质细胞活化,缓解抑郁症状^[113]。

模拟空间环境对大鼠也造成了明显的焦虑抑郁

行为,并伴随海马突触结构严重受损,具体表现为突触后密度厚度和突触界面曲率的降低。这可能抑制关键通道蛋白NR2A和NR2B的表达,影响N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)通道的正常开放,导致细胞内钙水平失调,进而妨碍长时程增强(long-term potentiation, LTP)触发,最终导致突触可塑性受损^[114]。DA作为神经可塑性的关键调节因子,通过D1R和D2R调节NMDAR的活性^[115]。研究还发现,D2R可通过激活mTOR信号的细胞自主机制参与突触修剪,突触修剪异常被认为是诱发焦虑样行为的重要因素^[116]。深入理解DA稳态在情绪障碍中的调节作用,有助于为空间环境下情绪障碍的预防和干预提供理论支持与实践路径(图3c)。

4 运动重塑多巴胺稳态在微重力防护中的应用前景

微重力扰乱中枢神经系统中DA的合成、释放与代谢稳态,诱发一系列认知、情绪及运动功能异常。针对DA稳态失衡的问题,地面模型中常采用L-DOPA补充、MAO-B抑制剂或COMT抑制剂等药物方案,以增强DA活性及减少DA降解^[117]。但长期使用药物存在疗效波动和副作用问题,开发更精准的脑靶向递送系统是未来研究重点。有研究通过神经环路逆向示踪技术,开发出一种新型腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)工具,可特异性标记D1型中棘神经元,实现对基底节环路的精准调控,同时避免对其他多巴胺通路及系统产生非特异性影响^[118]。此外,经颅磁刺激与深脑电刺激等神经调控技术也被用于靶向激活DA能神经通路^[119]。然而,上述方法在航天实际应用中仍面临一系列限制:在微重力下药物的药理特性可能发生变化,而神经调控设备对体积、供能与操作环境有较高要求,不适合长期太空任务中部署。因此,相较于直接靶向DA能系统的干预方式,具备可持续性、低副作用及系统适应性特征的运动干预策略逐渐受到关注。

地面实验研究证实,运动可有效改善焦虑抑郁样行为,激活大脑奖赏通路,并改善运动功能障碍,这与多巴胺系统的调控关系密切^[120],为解析太空环境中运动-神经交互作用提供了关键理论依据。当前,运动防护已成为对抗长期微重力环境下多系统功能退化的核心策略。早期防护体系受限于技术条件,主要依赖弹力带等简易设备,但临床数

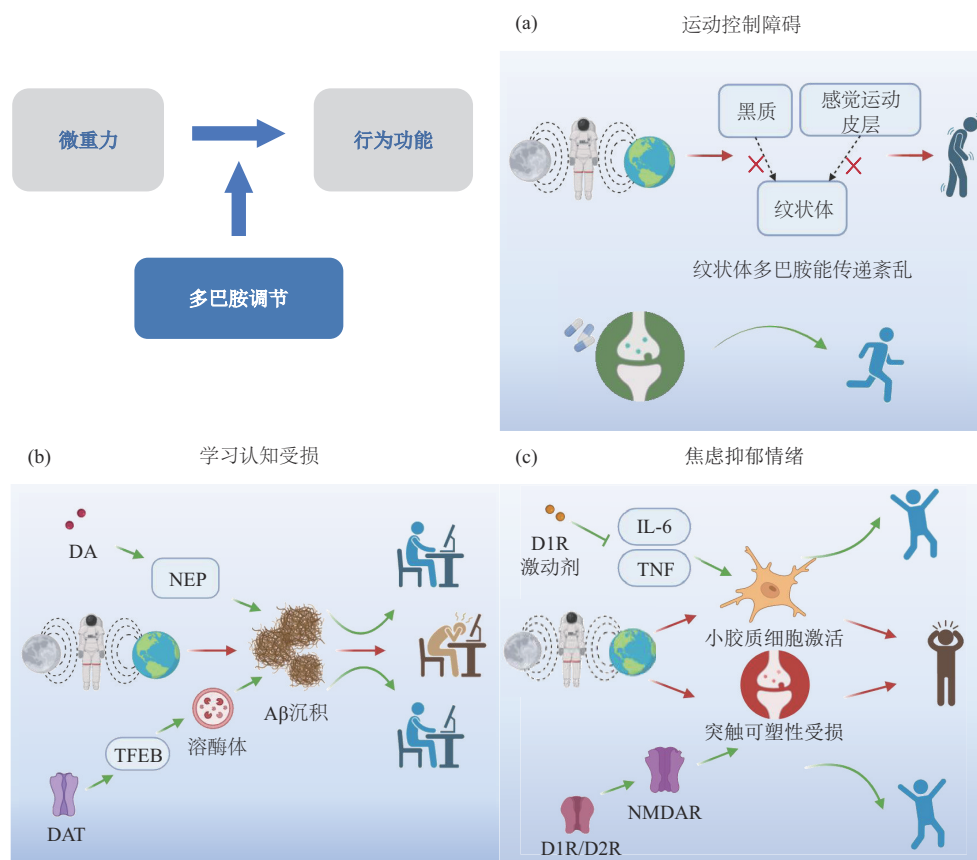


Fig. 3 The regulatory effect of dopamine on behavioral function in microgravity environment

图3 多巴胺对微重力环境下行为功能的调节作用

CDK9: 周期蛋白依赖性激酶9 (cyclin-dependent kinase 9); TFEB: 加速转录因子EB (transcription factor EB); NEP: 脑啡肽酶 (neutral endopeptidase); DAT: 多巴胺转运体 (dopamine transporter); A β : β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein); D1R: 多巴胺I型受体 (D1 dopamine receptor); D2R: 多巴胺II型受体 (D2 dopamine receptor); NMDAR: N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor); IL-6: 白介素-6 (interleukin-6); TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)。红色箭头表示功能受损, 绿色箭头表示神经保护。

据显示其难以有效维持心肺功能及对抗神经肌肉功能退化^[121]。随着航天医学工程的发展, 运动设备经历了迭代升级: 国际空间站现已配备第二代太空跑台、带有振动隔离与稳定系统的自行车功率计以及抗阻锻炼装置^[122]。这种基于循证医学建立的精准运动处方体系, 标志着失重防护从单一维度代偿向多系统协同适应的范式转变^[123]。

在美国航空航天局的 Rodent Research-1 (RR1) 空间任务中, 研究人员观察到16周龄小鼠在进入太空9~11 d后, 自发形成了独特的绕圈行为, 其运动模式与地面啮齿类动物的自主跑轮行为具有相似性, 且空间站小鼠的总体活动量高于地面对照组。研究推测这种自发的运动行为可能有助于小鼠适应空间微重力, 通过前庭刺激代偿重力的感知缺失, 减少肌肉骨骼的退化, 缓解焦虑抑郁

情绪^[124]。

研究表明, 30 d自主跑轮运动可通过多维度机制重塑DA能系统功能: 运动可增强背外侧纹状体及伏隔核壳部与核部的DA刺激释放量, 且该效应在运动终止7 d后仍能维持突触间隙DA的高稳态水平; 运动通过上调脑源性神经营养因子表达, 激活DA能神经元突触前膜原肌球蛋白激酶受体B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB), 进而触发PLC γ -PKC信号轴, 促进DA能神经元末梢的DA释放, 并提高DA能神经元活性及DAT表达水平^[125]。同时, 运动对DA能神经元的保护作用还可延伸至线粒体代谢层面: 在线粒体转录因子A缺失诱导的神经元变性模型中, 运动通过增加耗氧量激活氧化磷酸化, 促进ATP合成并增强黑质-纹状体系统的糖酵解-三羧酸循环耦联效率, 从而改善

线粒体氧化代谢障碍并提升运动协调性^[126]。

运动还可以防止与炎症相关的DA能神经元丢失,诱导DA释放并增加纹状体活性^[127]。运动后星形胶质细胞标志物胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)和小胶质细胞标志物离子钙结合衔接分子1(ionized calcium binding adapter molecule 1, Iba1)表达水平降低。A1反应性星形胶质细胞具有促炎性作用,与神经退行性和神经元存活抑制有关,A2反应性星形胶质细胞可增加抗炎因子和某些神经营养因子的表达,促进神经元的存活和生长^[128]。运动降低了A1特异性转录物水平,升高了A2特异性转录物水平,如*Slc10a6*、*Tgml*、*Tm4sf1*和*Ptgs2*的mRNA水平在运动组中表达增强,表明运动可以通过增加神经保护性神经胶质细胞的活性来更积极地调节大脑的功能。运动还可调节细胞因子(如*IL6*、*IL-10*、*IL-1α*和*Tnfα*)的mRNA水平,可能通过抑制炎症反应以对DA能神经元发挥神经保护作用^[129]。

5 总结与展望

DA稳态在微重力环境适应性行为功能的神经调控中发挥核心作用。作为关键神经递质,DA通过其生物合成与代谢的动态平衡,调控运动、认知及情绪功能,并维持神经系统的生理稳态。微重力环境可改变中枢神经可塑性,引发运动协调障碍、空间定向能力下降及认知灵活性受损等适应性行为变化,这些现象与DA能系统异常密切相关。微重力通过抑制黑质-纹状体通路DA能神经元活性,降低纹状体DA浓度,同时影响伏隔核与前额叶皮层的DA受体表达,破坏奖赏、决策及运动控制环路的功能整合。运动干预可通过激活DA合成酶活性、上调DAT表达,抑制神经炎症以重塑DA稳态,改善微重力下的行为功能障碍。未来研究应结合新兴技术,深入解析微重力环境中DA稳态的动态变化过程。通过活体电化学平台实时监测DA信号,并利用光遗传学与化学遗传学等精准调控手段,实现对特定脑区DA释放的靶向干预,有望揭示其在神经可塑性调节中的作用机制,进一步优化长期太空任务中的神经行为适应能力,为航天医学和神经退行性疾病防治提供新的理论支持与技术路径。

参 考 文 献

[1] 陈善广,王春慧.月面人机联合探测的人因学问题.前瞻科技,

2024,3(1):22-33

Chen S G, Wang C H. Sci Technol Fores, 2024, 3(1):22-33

[2] Gupta U, Baig S, Majid A, *et al.* The neurology of space flight; how does space flight effect the human nervous system. Life Sci Space Res (Amst), 2023, 36: 105-115

[3] Desai R I, Limoli C L, Stark C E L, *et al.* Impact of spaceflight stressors on behavior and cognition: a molecular, neurochemical, and neurobiological perspective. Neurosci Biobehav Rev, 2022, 138: 104676

[4] 侯莉娟,张永祺,杨昕,等.空间微重力环境下脑内神经化学物质响应的研究进展.生命科学,2024,36(8):991-999

Hou L J, Zhang Y Q, Yang X, *et al.* Chin Bull Life Sci, 2024, 36(8): 991-999

[5] 范益铭,王耀东,杨昕,等.ARED抗阻训练对微重力环境下骨丢失防护的研究进展.载人航天,2023,29(5):693-699

Fan Y M, Wang Y D, Yang X, *et al.* Manned Spacefl, 2023, 29(5): 693-699

[6] 梁小弟,刘志臻,陈现云,等.生命中不能承受之轻——微重力条件下生物昼夜节律的变化研究.生命科学,2015,27(11):1433-1440

Liang X D, Liu Z Z, Chen X Y, *et al.* Chin Bull Life Sci, 2015, 27(11): 1433-1440

[7] Prasad B, Grimm D, Strauch S M, *et al.* Influence of microgravity on apoptosis in cells, tissues, and other systems *in vivo* and *in vitro*. Int J Mol Sci, 2020, 21(24):9373

[8] 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.中国实验动物学报,2022,30(4):574-581

Huang H, Yao C H, Zhang Y W, *et al.* Acta Lab Animalis Sci Sin, 2022, 30(4): 574-581

[9] Pavy-Le Traon A, Heer M, Narici M V, *et al.* From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986 – 2006). Eur J Appl Physiol, 2007, 101(2): 143-194

[10] Little G H, Flores A. Inhibition of programmed cell death by catalase and phenylalanine methyl ester. Comp Biochem Physiol Comp Physiol, 1993, 105(1): 79-83

[11] Morey-Holton E, Globus R K, Kaplansky A, *et al.* The hindlimb unloading rat model: literature overview, technique update and comparison with space flight data. Adv Space Biol Med, 2005, 10: 7-40

[12] Keil L, Evans J, Grindeland R, *et al.* Pituitary oxytocin and vasopressin content of rats flown on COSMOS 2044. J Appl Physiol(1985), 1992, 73(2 Suppl): 166S-168S

[13] Marfia G, Navone S E, Guarnaccia L, *et al.* Space flight and central nervous system: friends or enemies? Challenges and opportunities for neuroscience and neuro-oncology. J Neurosci Res, 2022, 100(9): 1649-1663

[14] White R J, Averner M. Humans in space. Nature, 2001, 409(6823): 1115-1118

[15] 肖毅,陈晓萍,许潇丹,等.空间脑科学研究的回顾与展望.中国科学:生命科学,2024,54(2):325-337

Xiao Y, Chen X P, Xu X D, *et al.* Sci Sin Vitae, 2024, 54(2): 325-337

[16] Tanaka K, Nishimura N, Kawai Y. Adaptation to microgravity,

- deconditioning, and countermeasures. *J Physiol Sci*, 2017, **67**(2): 271-281
- [17] Lee A G, Mader T H, Gibson C R, *et al.* Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS) and the neuro-ophthalmologic effects of microgravity: a review and an update. *NPJ Microgravity*, 2020, **6**: 7
- [18] Jaster J H, Ong J, Ottaviani G. Visual motion hypersensitivity, from spaceflight to Parkinson's disease-as the chiasmatic cistern may be impacted by microgravity together with normal terrestrial gravity-opposition physiology in the brain. *Exp Brain Res*, 2024, **242**(3): 521-523
- [19] Waisberg E, Ong J, Masalkhi M, *et al.* Mitochondrial dysfunction in spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS): a molecular hypothesis in pathogenesis. *Eye (Lond)*, 2024, **38**(8): 1409-1411
- [20] Roy-O'Reilly M, Mulavara A, Williams T. A review of alterations to the brain during spaceflight and the potential relevance to crew in long-duration space exploration. *NPJ Microgravity*, 2021, **7**(1): 5
- [21] Hupfeld K E, McGregor H R, Reuter-Lorenz P A, *et al.* Microgravity effects on the human brain and behavior: dysfunction and adaptive plasticity. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, **122**: 176-189
- [22] Alperin N, Bageci A M, Lee S H. Spaceflight-induced changes in white matter hyperintensity burden in astronauts. *Neurology*, 2017, **89**(21): 2187-2191
- [23] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2003, **24**(2): 197-211
- [24] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 1991, **82**(4): 239-259
- [25] Li Y, Rusinek H, Butler T, *et al.* Decreased CSF clearance and increased brain amyloid in Alzheimer's disease. *Fluids Barriers CNS*, 2022, **19**(1): 21
- [26] Lee J K, Koppelmans V, Riascos R F, *et al.* Spaceflight-associated brain white matter microstructural changes and intracranial fluid redistribution. *JAMA Neurol*, 2019, **76**(4): 412-419
- [27] Roberts D R, Albrecht M H, Collins H R, *et al.* Effects of spaceflight on astronaut brain structure as indicated on MRI. *N Engl J Med*, 2017, **377**(18): 1746-1753
- [28] Koppelmans V, Bloomberg J J, Mulavara A P, *et al.* Brain structural plasticity with spaceflight. *NPJ Microgravity*, 2016, **2**: 2
- [29] Burles F, Williams R, Berger L, *et al.* The unresolved methodological challenge of detecting neuroplastic changes in astronauts. *Life (Basel)*, 2023, **13**(2): 500
- [30] Riascos R F, Kamali A, Hakimelahi R, *et al.* Longitudinal analysis of quantitative brain MRI in astronauts following microgravity exposure. *J Neuroimaging*, 2019, **29**(3): 323-330
- [31] Doroshin A, Jillings S, Jeurissen B, *et al.* Brain connectometry changes in space travelers after long-duration spaceflight. *Front Neural Circuits*, 2022, **16**: 815838
- [32] Demertzi A, Van Ombergen A, Tomilovskaya E, *et al.* Cortical reorganization in an astronaut's brain after long-duration spaceflight. *Brain Struct Funct*, 2016, **221**(5): 2873-2876
- [33] 凌树宽, 李玉恒, 钟国徽, 等. 机体对重力的感应及机制. *生命科学*, 2015, **27**(3): 316-321
- Ling S K, Li Y H, Zhong G H, *et al.* *Chin Bull Life Sci*, 2015, **27**(3): 316-321
- [34] Lafage-Proust M H, Collet P, Dubost J M, *et al.* Space-related bone mineral redistribution and lack of bone mass recovery after reambulation in young rats. *Am J Physiol*, 1998, **274**(2): R324-R334
- [35] Zhang B, Cory E, Bhattacharya R, *et al.* Fifteen days of microgravity causes growth in calvaria of mice. *Bone*, 2013, **56**(2): 290-295
- [36] Harris L R, Jenkin M, Jenkin H, *et al.* The effect of long-term exposure to microgravity on the perception of upright. *NPJ Microgravity*, 2017, **3**: 3
- [37] Dyde R T, Jenkin M R, Jenkin H L, *et al.* The effect of altered gravity states on the perception of orientation. *Exp Brain Res*, 2009, **194**(4): 647-660
- [38] Dyde R T, Jenkin M R, Harris L R. The subjective visual vertical and the perceptual upright. *Exp Brain Res*, 2006, **173**(4): 612-622
- [39] Paloski W H, Black F O, Reschke M F, *et al.* Vestibular ataxia following shuttle flights: effects of microgravity on otolith-mediated sensorimotor control of posture. *Am J Otol*, 1993, **14**(1): 9-17
- [40] Glasauer S, Mittelstaedt H. Perception of spatial orientation in microgravity. *Brain Res Brain Res Rev*, 1998, **28**(1/2): 185-193
- [41] Hou H, Zheng Q, Zhao Y, *et al.* Neural correlates of optimal multisensory decision making under time-varying reliabilities with an invariant linear probabilistic population code. *Neuron*, 2019, **104**(5): 1010-1021.e10
- [42] Cassady K, Koppelmans V, Reuter-Lorenz P, *et al.* Effects of a spaceflight analog environment on brain connectivity and behavior. *Neuroimage*, 2016, **141**: 18-30
- [43] Michaletti A, Gioia M, Tarantino U, *et al.* Effects of microgravity on osteoblast mitochondria: a proteomic and metabolomics profile. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 15376
- [44] Garrett-Bakelman F E, Darshi M, Green S J, *et al.* The NASA Twins Study: a multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science*, 2019, **364**(6436): eaau8650
- [45] da Silveira W A, Fazelinia H, Rosenthal S B, *et al.* Comprehensive multi-omics analysis reveals mitochondrial stress as a central biological hub for spaceflight impact. *Cell*, 2020, **183**(5): 1185-1201.e20
- [46] Masarapu Y, Cekanaviciute E, Andrusivova Z, *et al.* Spatially resolved multiomics on the neuronal effects induced by spaceflight in mice. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 4778
- [47] Wang T, Chen H, Lv K, *et al.* iTRAQ-based proteomics analysis of hippocampus in spatial memory deficiency rats induced by simulated microgravity. *J Proteomics*, 2017, **160**: 64-73
- [48] Mann V, Sundaresan A, Chaganti M. Cellular changes in the nervous system when exposed to gravitational variation. *Neurol*

- India, 2019, **67**(3): 684-691
- [49] Kohn F P M. High throughput fluorescent screening of membrane potential and intracellular calcium concentration under variable gravity conditions. *Microgravity Sci Technol*, 2013, **25**(2): 113-120
- [50] Cepeda C, Vergnes L, Carpo N, *et al.* Human neural stem cells flown into space proliferate and generate young neurons. *Appl Sci (Basel)*, 2019, **9**(19): 4042
- [51] Olenych S. Time-lapse imaging of neural stem cells exposed to microgravity on the international space station. *Micros Today*, 2020, **28**(5): 26-29
- [52] Smidt M P, Smits S M, Burbach J P H. Molecular mechanisms underlying midbrain dopamine neuron development and function. *Eur J Pharmacol*, 2003, **480**(1/2/3): 75-88
- [53] Björklund A, Dunnett S B. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci*, 2007, **30**(5): 194-202
- [54] Zhou Z D, Yi L X, Wang D Q, *et al.* Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Transl Neurodegener*, 2023, **12**(1): 44
- [55] Rademacher K, Nakamura K. Role of dopamine neuron activity in Parkinson's disease pathophysiology. *Exp Neurol*, 2024, **373**: 114645
- [56] Costa K M, Schoenbaum G. Dopamine. *Curr Biol*, 2022, **32**(15): R817-R824
- [57] Schultz W. Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol*, 1997, **7**(2): 191-197
- [58] Schultz W. Neuronal reward and decision signals: from theories to data. *Physiol Rev*, 2015, **95**(3): 853-951
- [59] 侯莉娟, 耿雅萱, 李科, 等. 多巴胺在运动调控睡眠-觉醒中的作用机制. *生物化学与生物物理进展*, 2025, **52**(1): 88-98
- Hou L J, Geng Y X, Li K, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2025, **52**(1): 88-98
- [60] Cannon W B. Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev*, 1929, **9**(3): 399-431
- [61] Courtney C D, Pamukcu A, Chan C S. Cell and circuit complexity of the external globus pallidus. *Nat Neurosci*, 2023, **26**(7): 1147-1159
- [62] Osugo M, Wall M B, Selvaggi P, *et al.* Striatal dopamine D2/D3 receptor regulation of human reward processing and behaviour. *Nat Commun*, 2025, **16**(1): 1852
- [63] Lotharius J, Brundin P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and α -synuclein. *Nat Rev Neurosci*, 2002, **3**(12): 932-942
- [64] 高博, 赖一宁, 葛一彤, 等. 纹状体 D2 型中等多棘神经元 Erk 信号通路: 运动改善帕金森病的重要途径. *生物化学与生物物理进展*, 2025, **52**(1): 61-71
- Gao B, Lai Y N, Ge Y T, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2025, **52**(1): 61-71
- [65] Jankovic J. Tourette's syndrome. *N Engl J Med*, 2001, **345**(16): 1184-1192
- [66] Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, *et al.* Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology*, 2004, **47**(Suppl 1): 227-241
- [67] Gainetdinov R R, Jones S R, Fumagalli F, *et al.* Re-evaluation of the role of the dopamine transporter in dopamine system homeostasis. *Brain Res Brain Res Rev*, 1998, **26**(2/3): 148-153
- [68] Palop J J, Chin J, Mucke L. A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature*, 2006, **443**(7113): 768-773
- [69] Reed M C, Best J, Nijhout H F. Passive and active stabilization of dopamine in the striatum. *Biosci Hypotheses*, 2009, **2**(4): 240-244
- [70] Korchounov A, Meyer M F, Krasnianski M. Postsynaptic nigrostriatal dopamine receptors and their role in movement regulation. *J Neural Transm (Vienna)*, 2010, **117**(12): 1359-1369
- [71] Seip-Cammack K M, Young J J, Young M E, *et al.* Partial lesion of the nigrostriatal dopamine pathway in rats impairs egocentric learning but not spatial learning or behavioral flexibility. *Behav Neurosci*, 2017, **131**(2): 135-142
- [72] Feltenstein M W, See R E, Fuchs R A. Neural substrates and circuits of drug addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021, **11**(4): a039628
- [73] McCutcheon R A, Abi-Dargham A, Howes O D. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. *Trends Neurosci*, 2019, **42**(3): 205-220
- [74] Knable M B, Weinberger D R. Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 1997, **11**(2): 123-131
- [75] Mohamadian M, Fallah H, Ghofrani-Jahromi Z, *et al.* Mood and behavior regulation: interaction of lithium and dopaminergic system. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2023, **396**(7): 1339-1359
- [76] Grattan D R. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: the hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol*, 2015, **226**(2): T101-T122
- [77] Gudelsky G A, Berry S A, Meltzer H Y. Actions of typical and atypical antipsychotics on tuberoinfundibular dopamine neurons. *Psychopharmacol Bull*, 1989, **25**(3): 377-382
- [78] Volkow N D, Wise R A, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2017, **18**(12): 741-752
- [79] Baik J H. Stress and the dopaminergic reward system. *Exp Mol Med*, 2020, **52**(12): 1879-1890
- [80] Kleppe R, Waheed Q, Ruoff P. DOPA homeostasis by dopamine: a control-theoretic view. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(23): 12862
- [81] Huerbi N, Kim J, Overbey E G, *et al.* Secretome profiling reveals acute changes in oxidative stress, brain homeostasis, and coagulation following short-duration spaceflight. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 4862
- [82] Rappaport M B, Corbally C J. Toward an etiology of spaceflight neuroplastic syndrome: evolutionary science leads to new hypotheses and program priorities. *NeuroSci*, 2023, **4**(4): 247-262
- [83] Ali N, Beheshti A, Hampikian G. Space exploration and risk of Parkinson's disease: a perspective review. *NPJ Microgravity*, 2025, **11**(1): 1
- [84] Bosco G, Landolfi A, Giacon T A, *et al.* Short-term suborbital space flight curtails astronauts' dopamine levels increasing

- Cortisol/BDNF and prompting pro-oxidative/inflammatory milieu. *Mil Med Res*, 2025, **12**(1): 2
- [85] Hawliczek A, Brix B, Al Mutawa S, *et al.* Hind-limb unloading in rodents: current evidence and perspectives. *Acta Astronaut*, 2022, **195**: 574-582
- [86] Kvetnansky R, Culman J, Serova L V, *et al.* Catecholamines and their enzymes in discrete brain areas of rats after space flight on biosatellites Cosmos. *Acta Astronaut*, 1983, **10**(5/6): 295-300
- [87] Lelkes P I, Ramos E M, Chick D M, *et al.* Microgravity decreases tyrosine hydroxylase expression in rat adrenals. *FASEB J*, 1994, **8**(14): 1177-1182
- [88] Popova N K, Kulikov A V, Kondaurova E M, *et al.* Risk neurogenes for long-term spaceflight: dopamine and serotonin brain system. *Mol Neurobiol*, 2015, **51**(3): 1443-1451
- [89] Tsybko A S, Ilchibaeva T V, Kulikov A V, *et al.* Effect of microgravity on glial cell line-derived neurotrophic factor and cerebral dopamine neurotrophic factor gene expression in the mouse brain. *J Neurosci Res*, 2015, **93**(9): 1399-1404
- [90] Popova N K, Kulikov A V, Naumenko V S. Spaceflight and brain plasticity: spaceflight effects on regional expression of neurotransmitter systems and neurotrophic factors encoding genes. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, **119**: 396-405
- [91] Sudevan S, Muto K, Higashitani N, *et al.* Loss of physical contact in space alters the dopamine system in *C. elegans*. *iScience*, 2022, **25**(2): 103762
- [92] Gros A, Lavenu L, Morel J L, *et al.* Simulated microgravity subtly changes monoamine function across the rat brain. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(21): 11759
- [93] Liang R, Wang L, Li X, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation rescues simulated space complex environment-induced emotional and social impairments by enhancing neuronal excitability in the medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex*, 2023, **33**(11): 7148-7162
- [94] Deng X, Ren T, Zhang H, *et al.* Isorhamnetin alleviates the depression induced by hindlimb unloading in rats. *Microgravity Sci Technol*, 2023, **35**(5): 45
- [95] Naumova A A, Oleynik E A, Khramtsova A V, *et al.* Short-term hindlimb unloading negatively affects dopaminergic transmission in the nigrostriatal system of mice. *Dev Neurobiol*, 2023, **83**(5/6): 205-218
- [96] Zheng M, Charvat J, Zwart S R, *et al.* Time-resolved molecular measurements reveal changes in astronauts during spaceflight. *Front Physiol*, 2023, **14**: 1219221
- [97] Tian Y, Zhang Z, Jiang C, *et al.* Stressors affect human motor timing during spaceflight. *NPJ Microgravity*, 2024, **10**(1): 108
- [98] Tays G D, Hupfeld K E, McGregor H R, *et al.* The microgravity environment affects sensorimotor adaptation and its neural correlates. *Cereb Cortex*, 2025, **35**(2): bhae502
- [99] Kwok A, Rosas S, Bateman T A, *et al.* Altered rodent gait characteristics after ~35 days in orbit aboard the International Space Station. *Life Sci Space Res (Amst)*, 2020, **24**: 9-17
- [100] Cho N, Kalia L V, Kalia S K. Re-examining the pathobiological basis of gait dysfunction in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*, 2025, **48**(3): 189-199
- [101] Gepshtein S, Li X, Snider J, *et al.* Dopamine function and the efficiency of human movement. *J Cogn Neurosci*, 2014, **26**(3): 645-657
- [102] Markowitz J E, Gillis W F, Jay M, *et al.* Spontaneous behaviour is structured by reinforcement without explicit reward. *Nature*, 2023, **614**(7946): 108-117
- [103] Makino H, Hwang E J, Hedrick N G, *et al.* Circuit mechanisms of sensorimotor learning. *Neuron*, 2016, **92**(4): 705-721
- [104] Grillner S. How circuits for habits are formed within the basal Ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, **122**(13): e2423068122
- [105] Muehlberg C, Goerg S, Rullmann M, *et al.* Motor learning is modulated by dopamine availability in the sensorimotor putamen. *Brain Commun*, 2024, **6**(6): fcae409
- [106] Eulenburg P Z, Buchheim J I, Ashton N J, *et al.* Changes in blood biomarkers of brain injury and degeneration following long-duration spaceflight. *JAMA Neurol*, 2021, **78**(12): 1525-1527
- [107] Watamura N, Kakiya N, Fujioka R, *et al.* The dopaminergic system promotes neprilysin-mediated degradation of amyloid- β in the brain. *Sci Signal*, 2024, **17**(848): eadk1822
- [108] Yin L, Zhou J, Li T, *et al.* Inhibition of the dopamine transporter promotes lysosome biogenesis and ameliorates Alzheimer's disease-like symptoms in mice. *Alzheimers Dement*, 2023, **19**(4): 1343-1357
- [109] Sala A, Caminiti S P, Presotto L, *et al.* *In vivo* human molecular neuroimaging of dopaminergic vulnerability along the Alzheimer's disease phases. *Alzheimers Res Ther*, 2021, **13**(1): 187
- [110] Barbera L L, Nobili A, Cauzzi E, *et al.* Upregulation of Ca²⁺-binding proteins contributes to VTA dopamine neuron survival in the early phases of Alzheimer's disease in Tg2576 mice. *Mol Neurodegener*, 2022, **17**(1): 76
- [111] Dey A, Jagadanandan J. A common law in space for public health. *Acta Astronaut*, 2024, **225**: 252-262
- [112] Zvejniece L, Zvejniece B, Videja M, *et al.* Neuroprotective and anti-inflammatory activity of DAT inhibitor R-phenylpiracetam in experimental models of inflammation in male mice. *Inflammopharmacology*, 2020, **28**(5): 1283-1292
- [113] Zhao Z W, Wang Y C, Chen P C, *et al.* Dopamine D1 receptor agonist alleviates post-weaning isolation-induced neuroinflammation and depression-like behaviors in female mice. *Behav Brain Funct*, 2025, **21**(1): 6
- [114] Yin Y S, Zhu Y B, Liu J L, *et al.* Long-term spaceflight composite stress induces depressive behaviors in model rats through disrupting hippocampus synaptic plasticity. *CNS Neurosci Ther*, 2024, **30**(3): e14438
- [115] Ghanavati E, Salehinejad M A, De Melo L, *et al.* NMDA receptor-related mechanisms of dopaminergic modulation of tDCS-induced neuroplasticity. *Cereb Cortex*, 2022, **32**(23): 5478-5488
- [116] Zhang Y Q, Lin W P, Huang L P, *et al.* Dopamine D2 receptor regulates cortical synaptic pruning in rodents. *Nat Commun*, 2021,

- 12(1): 6444
- [117] Stocchi F, Bravi D, Emmi A, *et al.* Parkinson disease therapy: current strategies and future research priorities. *Nat Rev Neurol*, 2024, **20**(12): 695-707
- [118] Chen Y, Hong Z, Wang J, *et al.* Circuit-specific gene therapy reverses core symptoms in a primate Parkinson's disease model. *Cell*, 2023, **186**(24): 5394-5410.e18
- [119] 胡灿芳, 钟传钰, 曹立. 神经调控技术在帕金森病治疗中的应用研究进展. *上海交通大学学报: 医学版*, 2024, **44**(2): 258-263
Hu C F, Zhong C Y, Cao L. *J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci*, 2024, **44**(2): 258-263
- [120] 李科, 杨昕, 刘冉, 等. 运动模拟保护大脑健康的神经化学分子机制研究进展. *中国体育科技*, 2025, **61**(2): 49-62
Li K, Yang X, Liu R, *et al.* *China Sport Sci Technol*, 2025, **61**(2): 49-62
- [121] Zeitler E O, Rogers T G. The gemini program: biomedical sciences experiments summary. Washington, D. C.: NASA, 1971[2013-09-01]. <https://ntrs.nasa.gov/citations/19720006404>
- [122] Scott J M, Feiveson A H, English K L, *et al.* Effects of exercise countermeasures on multisystem function in long duration spaceflight astronauts. *NPJ Microgravity*, 2023, **9**(1): 11
- [123] Scott J M, Dolan L B, Norton L, *et al.* Multisystem toxicity in cancer: lessons from NASA's countermeasures program. *Cell*, 2019, **179**(5): 1003-1009
- [124] Ronca A E, Moyer E L, Talyansky Y, *et al.* Behavior of mice aboard the international space station. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 4717
- [125] Bastioli G, Arnold J C, Mancini M, *et al.* Voluntary exercise boosts striatal dopamine release: evidence for the necessary and sufficient role of BDNF. *J Neurosci*, 2022, **42**(23): 4725-4736
- [126] Lai J H, Chen K Y, Wu J C, *et al.* Voluntary exercise delays progressive deterioration of markers of metabolism and behavior in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain Res*, 2019, **1720**: 146301
- [127] Hird E J, Slanina-Davies A, Lewis G, *et al.* From movement to motivation: a proposed framework to understand the antidepressant effect of exercise. *Transl Psychiatry*, 2024, **14**(1): 273
- [128] Khodadadei F, Arshad R, Morales D M, *et al.* The effect of A1 and A2 reactive astrocyte expression on hydrocephalus shunt failure. *Fluids Barriers CNS*, 2022, **19**(1): 78
- [129] Jo M G, Hong J, Kim J, *et al.* Physiological change of striatum and ventral midbrain's glia cell in response to different exercise modalities. *Behav Brain Res*, 2025, **479**: 115342

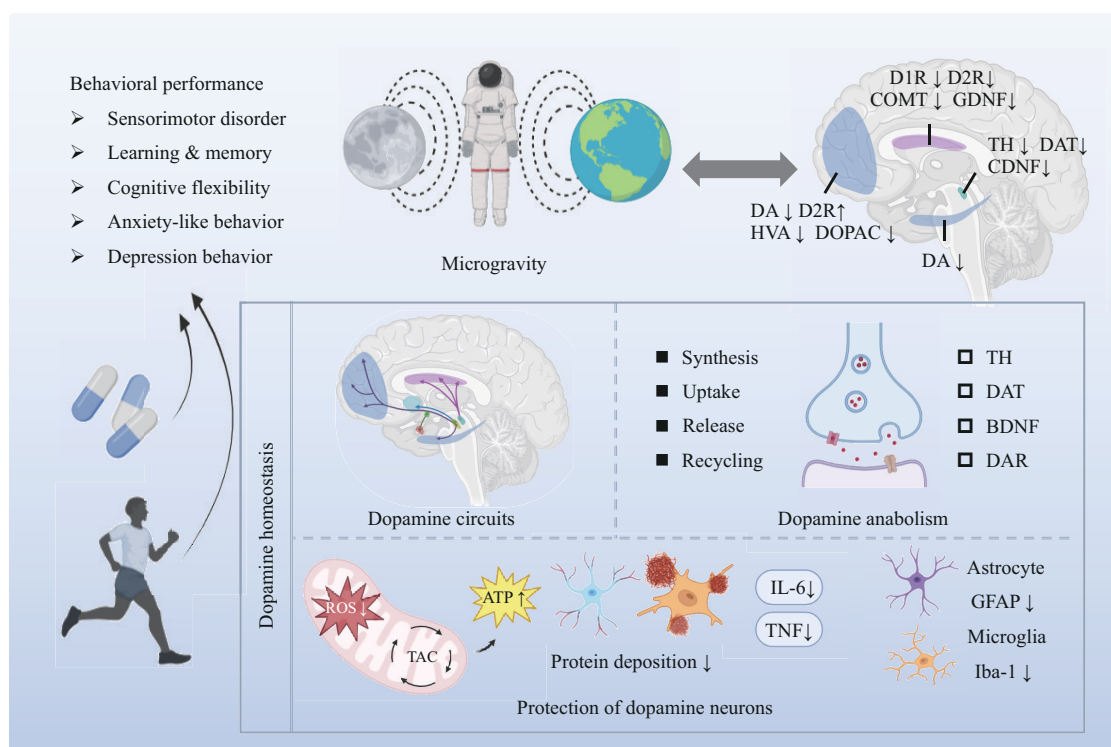
The Regulatory Mechanisms of Dopamine Homeostasis in Behavioral Functions Under Microgravity*

YANG Xin¹⁾, LI Ke¹⁾, LIU Ran²⁾, ZHAO Xu-Dong¹⁾, WANG Hua-Lin¹⁾,
MAO Lan-Qun²⁾, HOU Li-Juan^{1)**}

¹⁾College of P.E and Sports, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

²⁾College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Graphical abstract



Abstract As China accelerates its efforts in deep space exploration and long-duration space missions, including the operationalization of the Tiangong Space Station and the development of manned lunar missions, safeguarding astronauts' physiological and cognitive functions under extreme space conditions becomes a pressing scientific imperative. Among the multifactorial stressors of spaceflight, microgravity emerges as a particularly potent disruptor of neurobehavioral homeostasis. Dopamine (DA) plays a central role in regulating behavior under space

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (22134002), the Foundation of National Key Laboratory of Human Factors Engineering (HFNKL2025J02), and the Interdisciplinary Research Foundation for Doctoral Candidates of Beijing Normal University (BNUXKJC2313).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-58808038, E-mail: houlj@bnu.edu.cn

Received: April 8, 2025 Accepted: May 22, 2025

microgravity by influencing reward processing, motivation, executive function and sensorimotor integration. Changes in gravity disrupt dopaminergic signaling at multiple levels, leading to impairments in motor coordination, cognitive flexibility, and emotional stability. Microgravity exposure induces a cascade of neurobiological changes that challenge dopaminergic stability at multiple levels: from the transcriptional regulation of DA synthesis enzymes and the excitability of DA neurons, to receptor distribution dynamics and the efficiency of downstream signaling pathways. These changes involve downregulation of tyrosine hydroxylase in the substantia nigra, reduced phosphorylation of DA receptors, and alterations in vesicular monoamine transporter expression, all of which compromise synaptic DA availability. Experimental findings from space analog studies and simulated microgravity models suggest that gravitational unloading alters striatal and mesocorticolimbic DA circuitry, resulting in diminished motor coordination, impaired vestibular compensation, and decreased cognitive flexibility. These alterations not only compromise astronauts' operational performance but also elevate the risk of mood disturbances and motivational deficits during prolonged missions. The review systematically synthesizes current findings across multiple domains: molecular neurobiology, behavioral neuroscience, and gravitational physiology. It highlights that maintaining DA homeostasis is pivotal in preserving neuroplasticity, particularly within brain regions critical to adaptation, such as the basal ganglia, prefrontal cortex, and cerebellum. The paper also discusses the dual-edged nature of DA plasticity: while adaptive remodeling of synapses and receptor sensitivity can serve as compensatory mechanisms under stress, chronic dopaminergic imbalance may lead to maladaptive outcomes, such as cognitive rigidity and motor dysregulation. Furthermore, we propose a conceptual framework that integrates homeostatic neuroregulation with the demands of space environmental adaptation. By drawing from interdisciplinary research, the review underscores the potential of multiple intervention strategies including pharmacological treatment, nutritional support, neural stimulation techniques, and most importantly, structured physical exercise. Recent rodent studies demonstrate that treadmill exercise upregulates DA transporter expression in the dorsal striatum, enhances tyrosine hydroxylase activity, and increases DA release during cognitive tasks, indicating both protective and restorative effects on dopaminergic networks. Thus, exercise is highlighted as a key approach because of its sustained effects on DA production, receptor function, and brain plasticity, making it a strong candidate for developing effective measures to support astronauts in maintaining cognitive and emotional stability during space missions. In conclusion, the paper not only underscores the centrality of DA homeostasis in space neuroscience but also reflects the authors' broader academic viewpoint: understanding the neurochemical substrates of behavior under microgravity is fundamental to both space health and terrestrial neuroscience. By bridging basic neurobiology with applied space medicine, this work contributes to the emerging field of gravitational neurobiology and provides a foundation for future research into individualized performance optimization in extreme environments.

Key words microgravity, dopamine homeostasis, neuroplasticity, behavioral performance

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0153

CSTR: 32369.14.pibb.20250153