

文章编号: 1004-7220(2023)02-0402-06

前庭生理功能在适应特殊重力环境中的作用

黄佳雯¹, 韦淑萍², 张西正³(1. 西安市中医医院 心血管病科, 西安 710021; 2. 武警后勤学院 人体形态学教研室, 天津 300309;
3. 军事科学院系统工程研究院 卫勤保障技术研究所, 天津 300161)

摘要:外周前庭系统能够感受线性加速度(重力和头部倾斜)和旋转运动,并将其转化为神经信号,传递到中枢神经系统从而调节生理功能,其在调节躯体稳定性、眼球运动、自主神经活动、动脉压力、体温、肌肉和骨骼代谢中发挥重要的作用。重力环境可对上述功能产生影响归因于前庭系统的高可塑性。本文综述超重和微重力环境引起的前庭相关生理功能的变化,包括动脉压力、肌肉和骨骼代谢、食物摄入和体温等,旨在更好理解和研究前庭生理功能在适应特殊重力环境中的作用。

关键词: 微重力; 超重; 前庭系统; 肌肉萎缩; 骨质疏松; 重力病

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.02.029

The Role of Vestibular Physiological Function in Adaptation to Special Gravity Environment

HUANG Jiawen¹, WEI Shuping², ZHANG Xizheng³(1. Department of Cardiology, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, China;
2. Department of Human Morphology, Logistical College of People's Armed Police Forces, Tianjin 300309, China;
3. Institute of Medical Service and Technology, Academy of Military Science, Tianjin 300161, China)

Abstract: The peripheral vestibular organs are sensors for linear acceleration (gravity and head tilt) and rotation, and turn them into nerve signals that travel to the central nervous system to regulate physiological functions, which play an important role in regulating body stability, ocular movement, autonomic nerve activity, arterial pressure, body temperature, as well as muscle and bone metabolism. The effect of gravity on these functions can be attributed to high plasticity of the vestibular system. In this review, changes in vestibular-related physiological functions induced by the hypergravity and microgravity were introduced, including arterial pressure, muscle and bone metabolism, feeding behavior and body temperature, with the aim to better understand the physiological function of vestibular system in adaption to special gravity environment.

Key words: microgravity; hypergravity; vestibular system; muscle atrophy; osteopenia; gravity sickness

前庭器官位于内耳的骨迷路,由耳石和半规管两部分组成。耳石感知直线加速度和头部位置的变化,半规管感知角加速度的变化。前庭器官检测到加速度的变化并将其转化为神经信号,传递到中

枢神经系统从而调节生理功能,包括躯体稳定性(前庭脊髓反射)、眼球运动(前庭眼球反射)、交感神经活动(前庭交感神经反射)、动脉压力(前庭心血管反射)、食物摄入以及体温^[1]。最近研究显示

收稿日期:2022-04-29; 修回日期:2022-06-02

基金项目:国家自然科学基金项目(12002388),武警后勤学院博士启动金项目(WHB202004)

通信作者:韦淑萍,讲师,E-mail:172559335@qq.com

前庭功能可以调节肌肉和骨骼的代谢^[2],并且越来越多的研究关注前庭系统的功能。前庭系统具有高可塑性,其敏感性随着不同重力环境的变化而改变。前庭系统的可塑性改变可能与重力病、平衡紊乱、直立性低血压、肌肉萎缩和骨质流失等航天相关(特别是微重力相关)的医学问题密切相关^[3]。研究其潜在机制并建立有效的干预措施,对于在微重力环境下进行更长距离和时间周期的太空探索十分必要。本文主要综述了前庭相关的生理功能及其暴露于特殊重力环境(微重力和超重)下的可塑性变化。

1 动脉压力控制和直立性低血压

重力变化,即其大小或方向的变化,可引起流体静水压的变化,从而对心血管系统产生影响。例如,人体由仰卧位变为直立姿势的时候,由于循环系统的纵轴方向和重心方向一致,导致下肢的静水压力增加及血管扩张,约 500 mL 血液积聚在下肢^[4]。此外,胸腔内的血容量在站立 15 s 内减少 20%,同时心脏充盈率、心输出量和动脉血压均下降。由于循环系统调控机制的快速应答,健康人在站立时并不会造成血压的下降。然而,超过 30% 老年人表现出直立性低血压^[5]。此外,据报道,约 40% 宇航员从太空返回后出现直立性低血压。研究表明,其潜在机制与循环血容量减少、压力反射性调节障碍、心肌萎缩等有关^[6-7]。此外,近期研究证实前庭系统功能障碍也与之相关^[8]。

大鼠双足直立姿势时,动脉压力由压力感受性反射和前庭-心血管反射所维持。直立行为导致其所受重力方向发生改变,引起血液向下移动,动脉血压下降。同时,重力改变触发前庭系统,反射性地增加交感神经活性,进而升高血压(前庭-心血管反射)。这种反射是一种前馈控制,当重力改变引起血液重新分布,进而影响血压发生改变之前迅速进行调节,从而防止血压过度下降。然而,这种调节方式基于重力变化而不是血压变化,可能出现错误。压力感受性反射作为反馈控制系统,可以纠正此错误。因此,前庭系统和压力感受性反射共同参与维持动脉压力的稳定。

通过对比前庭系统功能完整与否的动物动脉压对姿势变化的反应情况,进而验证前庭系统的功

能。然而,对于人类不可能使用侵入性和不可逆的方法来研究前庭功能。因此,需要一种非侵入性和可逆的前庭阻滞方法来代替前庭系统障碍(vestibular lesion, VL)。前庭电刺激(galvanic vestibular stimulation, GVS)是一种有效的替代方法,通过放置在颞骨两侧乳突上的表面电极刺激前庭传入神经,调节前庭系统的活动。动物实验表明,GVS 效果类似于 VL,可减轻由重力改变引起的前庭-心血管反射^[9]。这种方法验证了当头高位 60° 时,前庭心血管反射的幅度约为 15 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)^[10]。此外,一项研究报告揭示了头高位 60° 开始时动脉血压下降程度与主观视觉垂直研究评估耳石功能恶化之间的相关性^[11]。

前庭系统具有高度的可塑性,其功能在不同重力环境下发生变化。研究表明,超重环境下大鼠前庭-心血管反射的敏感性降低^[12]。这一现象并不是由于超重本身,而是由于使用依赖可塑性,导致在超重环境下日常活动受到抑制以及前庭系统的日常输入减少引起。在常重力环境(1 g)中,大鼠每日直立 400~500 次;然而,在 2 g 超重环境中,大鼠每日很少直立^[13]。此外,在狭窄环境中饲养的大鼠,由于活动被限制,也会表现出与超重环境下相似的前庭-心血管反射抑制^[14]。

对于人类的研究也有类似的发现。日常体力活动减少的老年人,无论是否采用 GVS,当头高位 60° 时,动脉血压均下降约 20 mmHg^[8]。该结果表明,老年人几乎缺乏前庭-心血管反射调节能力,故老年人易发生体位性低血压。

微重力环境中,旋转加速度和线性加速度保持不变,但是由于头部倾斜,耳石的传入信号减少。具体来说,半规管的输入得以维持,但耳石的输入信号减少。在这种情况下,前庭耳石系统可能会出现使用依赖可塑性改变,从而降低调节前庭-心血管反射的能力。研究发现,长期空间飞行返回后眼球震颤反应(耳石驱动的反射)减少^[15]。Hallgren 等^[8] 研究显示,耳石功能降低与航天飞行返回后头部向上倾斜引起的动脉血压降低之间具有显著相关性,表明耳石系统功能降低会导致直立不耐受。

此外,GVS 可以预防超重诱导的前庭-心血管反射的可塑性改变^[14]。本文推测,GVS 补充了超重引起的前庭输入的减少。如果同样的情况发生在微

重力环境中,在国际空间站中将 GVS 与训练结合起来,有望成为一种新的对抗前庭退化的方法。

2 肌肉和骨骼

微重力环境可导致宇航员肌肉萎缩以及骨质的流失。研究显示,微重力引起的肌肉萎缩和骨质流失,与骨吸收增强,肠道钙吸收减少有关^[16]。然而,重力改变对成骨细胞的骨形成和破骨细胞骨吸收的影响尚不完全清楚。最新的一项研究表明,微重力环境可以诱导小鼠 RAW264.7 细胞合胞素 A (syncytin A) 的表达,参与破骨细胞的形成,而不依赖于核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 的激活^[17]。微重力通过损害人成骨细胞线粒体的能量状态抑制细胞的新陈代谢,进而通过影响部分感受机械应力的原发纤毛抑制大鼠成骨细胞的分化^[18]。此外,空间飞行诱导骨细胞死亡,引起骨吸收,导致骨量降低和显微结构破坏。骨细胞死亡、骨陷窝矿化和骨髓脂肪侵袭阻碍组织的正常维护和修复^[19]。

重力卸载会导致啮齿动物和人类发生肌肉萎缩,并降低抗重力肌的收缩能力。超重环境增强了啮齿动物抗重力肌群的质量,并且抑制由去势引起的骨质减少^[20]。Tominari 等^[21]报道,超重和微重力对小鼠骨骼和肌肉的影响截然不同,骨骼和肌肉的质量由地面以及空间的正向和负向的重力负荷共同调控。

重力改变引起连接运动神经和交感神经系统的前庭系统的可塑性改变,前庭系统是肌肉和骨骼的重要调节器。有研究表明,迷路切除术或 VL 的啮齿动物,其骨量减少,表明前庭系统可以调节骨代谢^[22]。关于前庭系统在骨骼肌中的作用,迷路切除引起雪貂肌纤维形态和功能的改变。此外,前庭系统调节大鼠肌纤维大小和转录因子的表达。临床研究表明,良性阵发性位置性眩晕伴有前庭功能障碍与骨质疏松患者的骨质疏松、高骨转换、维生素 D 缺乏症有关^[23]。综上所述,前庭系统可以调节肌肉和骨骼的功能。

基于骨骼肌减少症与骨质疏松症的临床关系,有研究证实了肌肉和骨骼之间的相互作用关系,以及遗传、机械应激、内分泌、营养和炎症等多种因素均可对肌肉和骨骼产生影响^[24]。对于宇航员,微重

力引起的肌肉萎缩恢复速度比骨质疏松快。因此,本文推测重力变化通过影响连接肌肉和骨骼的肌源性因子影响肌肉和骨骼的相互作用。Vignaux 等^[25]研究发现,累及部分交感神经系统的迷路切除术或 VL 的啮齿类动物,其骨量减少。2 g 超重环境中暴露 4 周,小鼠抗重力肌的重量和肌纤维大小以及成肌分化蛋白 (recombinant myogenic differentiation, MyoD) 等肌肉分化基因的表达增加;此外,小鼠骨小梁及体重也均增加。VL 或者使用肾上腺素能 β 受体阻断剂普萘洛尔抑制交感神经系统,可拮抗超重引起的肌肉和骨骼的变化。上述结果表明,重力变化通过小鼠的前庭系统及随后的交感神经外流影响肌肉和骨骼。2 g 超重环境中暴露 14 d,小鼠成骨细胞的分化可部分通过前庭系统的调节而增加,这表明前庭系统可能有助于骨组织在重力变化时的适应性反应。然而,超重对骨骼和肌肉的影响,目前尚不完全清楚。

小鼠抗重力肌肉样本 DNA 芯片结果显示,前庭系统通过 FK506 结合蛋白 5 (FKBP5) 参与超重引起的肌肉质量增加^[26]。骨骼肌分泌的多种肌源性因子对骨骼起着促进或抑制的作用,并通过前庭系统参与重力变化对肌肉和骨骼的影响过程。卵泡抑素是肌肉生长抑制素的拮抗剂。超重通过前庭系统增加小鼠抗重力肌中卵泡抑素的表达,以及随后分泌到血液中的表达。此外,卵泡抑素和超重引起的骨量增加之间也存在联系^[27]。综上所述,前庭系统的可塑性可能通过多种因子,如卵泡抑素和 FKBP5,对微重力环境下肌肉和骨骼产生的影响至关重要。然而,通过哪种重力变化和机械应力调节肌肉和骨骼的因子不同,需要进一步的研究来详细阐明微重力对肌肉和骨骼的影响的潜在机制。控制前庭系统,明确肌肉和骨骼对重力变化反应的关键因素,可能有助于防止微重力或制动引起的肌肉萎缩和骨质减少。

3 重力疾病和食欲减退

60%~80% 宇航员在进入微重力环境的 2~3 d 出现太空晕动症,又称为重力病,当返回地面或暴露于超重重力环境中则会立即发生,这些症状严重影响宇航员的工作及其健康^[28]。短暂的食欲减退和体重减轻是超重环境下最常见的生物学反应。摄

食是由中枢神经系统通过下丘脑含有神经肽的神经元控制的,研究表明,由前庭系统到下丘脑有神经信号的输入。Morita 等^[29]报道,当小鼠暴露于 2 g 超重环境 90 min 后,室旁核 (paraventricular nucleus, PVN) 的 Fos 蛋白表达显著增强,这一现象在前庭功能受损时可消除。前庭功能损伤后可以完全或部分改善摄食减少,说明前庭系统参与超重引起的食欲减低。以上研究阐明,在超重环境下,下丘脑食欲调节神经肽基因表达发生改变,以及前庭功能参与了神经肽表达的调节。

通过离心法获得超重环境,检测 2 g 环境暴露 3、14、56 d 时下丘脑摄食调节神经肽的表达情况,同时对比前庭功能受损和假手术组不同神经肽的表达情况;应用原位杂交组织化学方法,研究 3 种厌食神经肽促肾上腺皮质激素释放素 (corticotrophin-releasing hormone, CRH)、促鸦片皮质激素原 (pro-opiomelanocortin, POMC)、可卡因-安非他明-调节转录体 (cocaine and amphetamine-regulated transcript, CART) 和 4 种产生厌食神经肽 NPY (neuropeptide Y)、刺豚鼠相关蛋白 (agouti-related protein, AgRP)、黑色素聚集激素 (melanin-concentrating hormone, MCH) 和促食欲素的表达情况^[30]。结果表明,2 g 环境中暴露 3 d 后,Sham 组小鼠 PVN 中 CRH 基因表达发生改变,VL 组未发生变化。CRH 基因与应激反应和抑制进食行为有关,表明 CRH 的基因表达增加是超重环境诱发应激反应的结果。将大鼠暴露在 2 g 超重环境中 90 min 后,PVN 中 CRH 的免疫反应性显著增强,但当前庭功能受损后该反应减弱。因此,PVN 中产生 CRH 的神经元可能接受来自前庭系统的神经输入信号。

本文认为,下丘脑食欲调节神经肽基因表达的变化在不同的时间点有不同的意义。饥饿状态可引起 NPY/AgRP 和 orexin 基因表达上调,POMC/CART 表达下调。当小鼠暴露于超重环境 3 d 后,由于急性食欲过旺引起的饥饿,可导致厌食神经肽如 POMC 和 CART 下调,促食神经肽如 NPY、AgRP 和 orexin 的上调。然而,暴露在 2 g 超重环境 14 d 后,Sham 组小鼠中 CRH 和 POMC 的基因表达显著增加,但在 VL 组则无显著变化^[31-32]。这些变化可能是对不同重力环境适应的不充分造成。超重暴露 14 d 后,食物消耗已经恢复,因此,本文推测前庭

系统需要两周以上的时间来适应不同的重力环境。下丘脑进食调节神经肽的基因表达在超重环境中暴露 56 d 后没有差异,说明前庭系统具有高度的可塑性和适应能力,56 d 内能够适应不同重力环境。

4 重力疾病和低体温

外周前庭器官可感知包括微重力、超重以及 GVS 激活的交感神经系统在内的短期重力的变化。研究显示,长期、持久、不可避免的压力会导致体温过低^[33]。受到束缚或固定压力的动物,其体温降低。此外,食物剥夺、缺氧、旋转等其他形式的压力,可导致昏睡及耗氧量降低。超重诱发的低体温可能是散热增加、产热减少协同作用的结果。啮齿类动物尾巴血管舒缩控制对于体内多余热量的散发至关重要。当环境温度超过 27 °C 阈值时,大鼠尾部的血流量会增加 3~4 倍。研究显示,旋转和震动刺激可提高大鼠和麝鼠的尾部温度,这说明当刺激外周前庭器官后可使鼠尾部散热增加^[34]。然而,无尾鼠并没有表现出超重负荷引起的低温衰减,这表明鼠尾的散热并未参与此过程^[35]。

褐色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 的活化是啮齿动物产热的主要原因。人类棕色脂肪组织含量约为小鼠的 10%,然而在产热方面却有非常重要的作用。研究显示,大鼠在寒冷环境下,其耗氧量增加,将其暴露于超重环境中,其耗氧量降低 50%,这可能与 BAT 产热下降密切相关^[36]。超重环境可以通过 BAT 抑制热量的产生,从而导致体温过低。

BAT 交感神经活性随着迷走神经传入电刺激频率的增加而呈下降趋势。在中枢神经系统中,迷走神经信号传入孤束核,随后传入包含有 BAT 交感节前运动神经元的苍白球区,这一途径被认为与迷走神经传入刺激引起的体温过低有关。研究发现,通过阻断孤束核迷走神经传入末端的离子型谷氨酸受体,以及在苍白球中缝头端显微注射 γ -氨基丁酸 A 型受体拮抗剂,可使电刺激迷走神经传入信号引起的 BAT 交感神经活动受到抑制^[37]。颈部传入迷走神经刺激的 BAT 交感抑制效应是通过孤束核内二级感觉神经元的谷氨酸激活和对苍白球中缝头端 BAT 交感节前运动神经元的 γ -氨基丁酸能抑制而介导,但不需要对背内侧下丘脑 BAT 交感兴奋性

神经元的 γ -氨基丁酸能抑制。综上所述,超重引起的低体温可能与从孤束核至苍白球前庭输入诱导的神经活动抑制有关。

重力病和体温降低之间密切相关,前庭系统可能与重力病引起的低体温有关。通过NADPH氧化酶3突变获得耳石缺失的敲基因小鼠,可抑制超重引起的低体温^[38]。在人类,热刺激引起恶心时,表现出手指皮肤导电增强和额头出汗增加。与人类相比,由于啮齿动物没有呕吐反应,因此很难确定它们是否经历了超重引起的重力病。由于有呕吐反应,家麝鼯是研究重力病良好的模型。在2g超重环境10min,可以出现(14±2)次呕吐症状,同时前庭内侧核、孤束核、下橄榄内侧副核和PVN等Fos蛋白的表达增强。VL模型可逆转这一现象^[39]。异食癖是晕动病的表现之一,在超重负荷下的老鼠可以观察到此症状。药物治疗晕动病十分有效。据报道,5-羟色胺3受体阻滞剂可抑制由旋转引起的低体温症^[34]。此外,研究表明,抑制前庭毛细胞并释放乙酰胆碱可影响前庭传出神经^[40]。旋转诱导的低体温在 α 9胆碱受体亚基缺乏的小鼠中被抑制,该亚基主要表达于前庭毛细胞。在人类,旋转与增强头部运动易诱发于晕动病,与单纯旋转相比,体温下降更明显。

重力病引起的低温症相当常见,在小鼠、家麝鼯和大鼠中都有相应报道。这种低温的原因、生理意义和影响尚不清楚。除了药物和环境诱导的低体温症,其他情况引起体温过低主要是中毒性和/或感染性休克。重力病和中毒性休克的共同特征是存在恶心,这是抵抗中毒的一种防御机制。大鼠实验表明,中毒性休克时体温过低和求冷行为不仅是防御性行为,也是生存的关键,主要是减少组织耗氧^[41]。由于恶心和低体温症都是在重力反应中发生,因此,本文推测,它们参与同一种防御机制的激活。此外,重力病也有可能被认为是由不适当的刺激引起的适应性反应。

5 结论

前庭系统控制机体的各种生理功能,包括躯体稳定性、交感神经活性、动脉血压、食物摄入、体温调节、肌肉和骨骼的新陈代谢等。然而,其可塑性和功能会随着暴露于不同重力环境中而发生改变。

当耳石输入信号减弱时可导致前庭可塑性变化,从而引起前庭系统相关生理调控功能的改变。此外,适当刺激前庭系统可改善前庭功能障碍。由此可见,在特殊重力环境中有效地改善前庭功能障碍,对于解决直立性低血压、肌肉萎缩和骨质流失、重力病等航天相关医学问题提供新的思路。

参考文献:

- [1] MORITA H, KAJI H, UETA Y, *et al.* Understanding vestibular-related physiological functions could provide clues on adapting to a new gravitational environment [J]. *J Physiol Sci*, 2020, 70(1): 17.
- [2] KAWAO N, MORITA H, NISHIDA K, *et al.* Effects of hypergravity on gene levels in anti-gravity muscle and bone through the vestibular system in mice [J]. *J Physiol Sci*, 2018, 68(5): 609-616.
- [3] HAWKEY A. Physiological and biomechanical considerations for a human Mars mission [J]. *J Br Interplanet Soc*, 2005, 58(3): 117-130.
- [4] FOTHERBY M D, IQBAL P. Antihypertensive therapy and orthostatic responses in elderly hospital in-patients [J]. *J Hum Hypertens*, 1997, 11(5): 291-294.
- [5] SALMINEN M, RAIHA I, HEINONEN J, *et al.* Morbidity in aged finns: A systematic review [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, 54(2): 278-292.
- [6] PANCHEVA MV, PANCHEV VS, SUVANDJIEVA AV. Lower body negative pressure vs. lower body positive pressure to prevent cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. What caused the controversy? [J]. *J Appl Physiol*, 2006, 100(3): 1090-1092.
- [7] CONVERTINO VA. Mechanisms of microgravity induced orthostatic intolerance: Implications for effective countermeasures [J]. *J Gravit Physiol*, 2002, 9(2): 1-13.
- [8] HALLGREN E, MIGEOTTE PF, KORNILOVA L, *et al.* Dysfunctional vestibular system causes a blood pressure drop in astronauts returning from space [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17627.
- [9] 杨阳, 蒲放, 樊瑜波, 等. 前庭电刺激对手在水平面方位控制的影响[J]. *医用生物力学*, 2009, 24(S1): 149-150.
- [10] 张帆, 李立帅, 蒋雨平, 等. 人体头高位倾斜时的血压变化[J]. *医用生物力学*, 2007, 22(3): 310-313.
ZHANG F, LI LS, JIANG YP, *et al.* Alteration of blood pressure in head-up tilt [J]. *J Med Biomech*, 2007, 22(3): 310-313.
- [11] SAUDER CL, LEONARD TO, RAY A. Greater sensitivity of the vestibulosympathetic reflex in the upright posture in humans [J]. *J Appl Physiol*, 2008, 105(1): 65-69.
- [12] ABE C, TANAKA K, AWAZU C, *et al.* Plastic alteration of vestibulo-cardiovascular reflex induced by 2 weeks of 3-G load in conscious rats [J]. *Exp Brain Res*, 2007, 181(4): 639-646.
- [13] ABE C, SHIBATA A, IWATA C, *et al.* Restriction of rear-

- up-behavior-induced attenuation of vestibulo-cardiovascular reflex in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 484(1): 1-5.
- [14] ABE C, TANAKA K, AWAZU C, *et al.* Galvanic vestibular stimulation counteracts hypergravity-induced plastic alteration of vestibulo-cardiovascular reflex in rats [J]. *J Appl Physiol*, 2009, 107(4): 1089-1094.
- [15] HALLGREN E, KORNILOVA L, FRANSEN E, *et al.* Decreased otolith-mediated vestibular response in 25 astronauts induced by long-duration spaceflight [J]. *J Neurophysiol*, 2016, 115(6): 3045-3051.
- [16] SMITH SM, ZWART SR, HEER M, *et al.* Men and women in space: Bone loss and kidney stone risk after long-duration spaceflight [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(7): 1639-1645.
- [17] ETHIRAJ P, LINK JR, SINKWAY JM, *et al.* Microgravity modulation of syncytin-A expression enhance osteoclast formation [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 5696-5703.
- [18] MICHALETTI A, GIOIA M, TARANTINO U, *et al.* Effects of microgravity on osteoblast mitochondria: A proteomic and metabolomics profile [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15376.
- [19] GERBAIX M, GNYUBKIN V, FARLAY D, *et al.* One-month spaceflight compromises the bone microstructure, tissue-level mechanical properties, osteocyte survival and lacunae volume in mature mice skeletons [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2659.
- [20] FREY M, VON KANEL-CHRISTEN R, STALDER-NAVARRO V, *et al.* Effects of long-term hypergravity on muscle, heart and lung structure of mice [J]. *J Comp Physiol B*, 1997, 167(7): 494-501.
- [21] TOMINARI T, ICHIMARU R, TANIGUCHI K, *et al.* Hypergravity and microgravity exhibited reversal effects on the bone and muscle mass in mice [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6614.
- [22] LEVASSEUR R, SABATIER JP, ETARD O, *et al.* Labyrinthectomy decreases bone mineral density in the femoral metaphysis in rats [J]. *J Vestib Res*, 2004, 14(5): 361-365.
- [23] BIGELOW RT, SEMENOV YR, ANSON E, *et al.* Impaired vestibular function and low bone mineral density: Data from the baltimore longitudinal study of aging [J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2016, 17(5): 433-440.
- [24] KAJI H. Effects of myokines on bone [J]. *Bonekey Rep*, 2016, 5: 826.
- [25] VIGNAUX G, NDONG JD, PERRIEN DS, *et al.* Inner ear vestibular signals regulate bone remodeling via the sympathetic nervous system [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(6): 1103-1111.
- [26] SHIMOIDE T, KAWAO N, TAMURA Y, *et al.* Novel roles of FKBP5 in muscle alteration induced by gravity change in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479(3): 602-606.
- [27] KAWAO N, MORITA H, OBATA K, *et al.* Role of follistatin in muscle and bone alterations induced by gravity change in mice [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(2): 1191-1201.
- [28] HEER M, PALOSKI WH. Space motion sickness: Incidence, etiology, and countermeasures [J]. *Auton Neurosci*, 2006, 129(1-2): 77-79.
- [29] MORITA H, OBATA K, ABE C, *et al.* Feasibility of a short-arm centrifuge for mouse hypergravity experiments [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133981.
- [30] SONODA S, YOSHIMURA M, ABE C, *et al.* Effects of hypergravity on the gene expression of the hypothalamic feeding-related neuropeptides in mice via vestibular inputs [J]. *Peptides*, 2018, 105(1): 14-20.
- [21] YOSHIMURA M, MATSUURA T, OHKUBO J, *et al.* The gene expression of the hypothalamic feeding-regulating peptides in cisplatin-induced anorexic rats [J]. *Peptides*, 2013, 46(1): 13-19.
- [32] DIANO S, HORVATH B, URBANSKI HF, *et al.* Fasting activates the nonhuman primate hypocretin (orexin) system and its postsynaptic targets [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(9): 3774-3778.
- [33] HAMMAM E, MACEFIELD VG. Vestibular modulation of sympathetic nerve activity to muscle and skin in humans [J]. *Front Neurol*, 2017, 8(3): 334.
- [34] NGAMPAMUAN S, CERRI M, DEL VECCHIO F, *et al.* Thermoregulatory correlates of nausea in rats and musk shrews [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(6): 1565-1575.
- [35] MONSON CB, OYAMA J. Core temperature of tailless rats exposed to centrifugation [J]. *Physiologist*, 1984, 27(6): 97-98.
- [36] GORDON CJ. The mouse thermoregulatory system: Its impact on translating biomedical data to humans [J]. *Physiol Behav*, 2017, 179(2): 55-66.
- [37] MADDEN CJ, SANTOS DA CONCEICAO EP, *et al.* Vagal afferent activation decreases brown adipose tissue (BAT) sympathetic nerve activity and BAT thermogenesis [J]. *Temperature*, 2017, 4(1): 89-96.
- [38] FULLER PM, JONES TA, JONES SM, *et al.* Neurovestibular modulation of circadian and homeostatic regulation: Vestibulohypothalamic connection? [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(24): 15723-15728.
- [39] ABE C, IWATA C, SHIINA T, *et al.* Effect of daily linear acceleration training on the hypergravity-induced vomiting response in house musk shrew (*Suncus murinus*) [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 502(3): 138-142.
- [40] NOBEL G, TRIBUKAIT A, MEKJAVIC IB, *et al.* Effects of motion sickness on thermoregulatory responses in a thermoneutral air environment [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2012, 112(5): 1717-1723.
- [41] NALIVAICO E, RUDD JA, SO RH. Motion sickness, nausea and thermoregulation: The "toxic" hypothesis [J]. *Temperature*, 2014, 1(3): 164-171.