微重力对肿瘤的调控作用及机理进展

李庆华[1*]，韩萌[1,2*]，赵丽娜[2*#]，焦保卫[2#]

1（郑州大学生命科学学院 郑州市 450001）

2（中国科学院昆明动物研究所，遗传进化与动物模型全国重点实验室 昆明 650201）

*同等贡献

#通讯作者

摘要

随着人类对太空的探索，太空环境对生物体的影响愈来愈受到科学家的关注，这也构成了空间生物学的重要组成部分。本文主要关注微重力对肿瘤细胞的影响，及其在肿瘤治疗方面的应用前景。该综述详细讨论了微重力通过调控相关分子和信号通路影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移、免疫反应以及肿瘤细胞干性的变化。文章阐述了微重力促使细胞自发形成三维细胞聚集体的优势，这有助于筛选抗癌药物和对肿瘤耐药性的研究。此外，本文探讨了微重力环境对抗癌药物疗效的潜在影响，并对太空真实微重力与地面模拟系统的差异性进行了比较。综上所述，微重力对肿瘤生物学行为具有多重调控作用，深入解析其关键分子靶点将是未来转化研究的重要方向。

关键词：微重力，肿瘤进程，肿瘤免疫微环境，肿瘤发生

最新录用

Advances in the Regulatory Effects and Mechanisms of Microgravity on Tumors

LI Qinghua[1*], HAN Meng[1,2*], ZHAO Lina[2*#], JIAO Baowei[2#]

1 (School of Life Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001)

2 (National Key Laboratory of Genetic Evolution & Animal Models, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650201)

*Equal contribution

#Corresponding author

Abstract With the advancement of human space exploration, the effects of the space environment on living organisms have attracted increasing attention from scientists and constitute an important component of space biology. This review focuses on the

impact of microgravity on tumor cells and its potential applications in cancer therapy. It discusses in detail how microgravity influences tumor cell proliferation, apoptosis, migration, immune response, and alterations in tumor cell stemness through the regulation of relevant molecules and signaling pathways. It shows the complex regulation of microgravity on tumor cells, that is, microgravity does not only promote or inhibit tumor progression, but also regulates each other at multiple levels, and ultimately determines the final fate of tumor cells by cell type, microgravity exposure duration and downstream effects of mechanical signal transduction pathways. The review also describes the advantage of microgravity in promoting the spontaneous formation of three-dimensional cell aggregates, which facilitates anticancer drug screening and research on tumor drug resistance. Furthermore, it explores the potential impact of microgravity on the efficacy of anticancer drugs and compares the differences between authentic space microgravity and ground-based simulated systems. This is helpful to further reveal the drug dependence characteristics and mechanism of microgravity regulating the efficacy of anticancer drugs. It also provides an evaluation basis for judging whether the results of ground simulation experiments can be extended to the real space environment, and lays a theoretical foundation for future space pharmaceuticals, on-orbit drug screening and the formulation of astronaut cancer prevention and treatment strategies. In summary, microgravity has multiple regulatory effects on tumor biological behavior, and related studies have gradually moved from phenotypic description to mechanism analysis. Future research needs to further focus on the systematic identification of key molecular targets and their signaling networks, which will also be an important direction of translational research.

Key words Microgravity, Tumor progress, Tumor immune microenvironment, Tumorigenesis

最新录用

0 引言

人类始终致力于探索未知，而太空作为一种神秘而特殊的环境，长期以来

一直备受关注。随着火箭技术的发展，广袤的外太空成为科学研究的新舞台，空间生物学应运而生，人类开始系统探索太空环境中的生命现象与变化规律。随着载人航天技术的日益成熟，国际空间站以及我国自己的空间站陆续建立，并已开展一系列空间科学实验。这些实验的核心内容之一，正是研究重力缺失对生命系统的深层次影响，即微重力效应。目前我国已经在空间站进行了多轮实验，例如斑马鱼实验，并已经建立了针对太空斑马鱼实验的选育策略[1]，以小鼠等更接近人类生理结构的动物为模型的研究也在顺利进行中。因此，利用真实的太空微重力环境，探索其在人类疾病防治与药物研发中的潜在应用，已成为科学家们重点关注的前沿领域。

恶性肿瘤是严重危害人类健康的重大疾病，根据世界卫生组织数据，全球每年约有 2000 万新发病例和 970 万死亡病例。肺癌、乳腺癌、结直肠癌等常见癌症的发病率持续攀升[2]。除传统治疗方法外，人们已发展出多种有效手段，如免疫疗法、靶向药物治疗、联合治疗以及 CAR-T 细胞疗法等。但是这些方法仍存在不容忽视的局限性，包括适应人群有限、疗效个体差异大、副作用明显以及耐药性等问题[3, 4]。要解决这些挑战，仍需深入探索癌症的发生与发展机制，并坚持不懈地推进基础研究。在这一背景下，微重力作为一种特殊的物理环境，为人们研究肿瘤提供了全新的视角和有力的工具。

肿瘤细胞是经典且有效的研究单元。地面肿瘤研究的模型已充分发展，但传统细胞培养受重力影响，通常局限于二维（2D）平面，难以模拟体内真实三维（3D）环境及细胞间相互作用，亟待引入新思路和切入点。目前大多数实验室仍依赖 2D 细胞培养和小鼠模型，但这些模型与人体内复杂 3D 肿瘤微环境存在显著差异。据统计，约 90%在 2D 培养中显示有效的抗癌药物，在临床前或临床试验阶段未能达到预期效果[5]，造成巨大的资源浪费。而基于微重力的三维细胞培养技术无需支架即可促使细胞自发形成多细胞球体，模拟体内复杂微环境，这有助于深入揭示癌症发生的本质，不仅能加速药物筛选进程，还有助于识别新的药物靶点。目前，多个国家已在此领域展开布局，率先取得突破的国家将在核心知识产权和医疗技术方面占据优势，加快相关研究也将为人类健康事业提供有力保障。

研究表明，微重力从多个层面影响肿瘤细胞的生存和发展。在细胞表型层

最新录用

面，现有研究揭示了微重力环境的双重作用：其不仅能诱导肿瘤细胞周期阻滞及凋亡，还可显著抑制细胞的迁移与侵袭；然而，亦有研究报道了相反的趋势，提示微重力也可能通过抑制免疫监视功能，间接为肿瘤细胞的存活与扩散创造有利条件。这种表型上的复杂性，其根源在于分子层面信号网络的扰动——微重力通过重塑基因表达谱与蛋白质组，广泛影响了多条关键信号通路的稳态[6]。

本文系统综述了微重力对肿瘤细胞形态、生物学特性及干性等方面的调控作用及分子机制，以期深化对微重力复杂生物学效应的理解，并指引未来研究方向。同时，文中还总结出微重力对抗癌药物疗效的影响，为优化现有肿瘤治疗方案、探索基于空间环境的干预新策略奠定基础（本文涉及的主要术语缩写见附表 1）。

1 微重力的研究方法和仪器

物体在地球表面所受重力加速度约为 1g（9.81 m/s²）的重力作用，微重力则是指物体所感受到的有效重力加速度远低于此标准的状态。根据研究精度的不同，微重力的定义范围有所差异：在严格场景下，人们常用 $10^{-6}g$作为微重力的量级；在更宽松的定义中，范围可从 $10^{-3}g$ 到 $10^{-9}g$不等[7]。明确这一概念及其量级划分，是开展地面模拟实验及数据比对的重要前提。

微重力的研究分为真实微重力环境下的研究和模拟微重力效应的研究。这两种途径互为补充，构成了从地基初步验证到天基最终应用的完整研究链条，但它们存在较大区别。真实微重力环境的获取依赖于特定的技术平台，依据微重力持续时间可分为三个层级：落塔与抛物线飞行可提供数秒至二十余秒的短暂窗口；探空火箭可将实验时长扩展至数分钟，适用于短期效应研究；而以空间站、卫星为代表的轨道飞行器，则能实现持续、稳定的微重力暴露，是进行长期、系统性研究的黄金标准[8, 9]。这些研究平台是空间科学研究弥足珍贵的资源，是宇宙中唯一能提供“严格意义上”的、高水平的、可持续的微重力环境的场所。但也因此难以被广泛用于研究，其需要高昂的开销，这种经济上的硬约束，决定了真实微重力研究在现阶段必然是一种“精英式”和“导向式”的科学活动，而非普惠工具。也正因如此，在地面形成一套完整的模拟微重力效应的系统平台就尤为重要。

最新录用

模拟微重力效应是在重力环境下，通过特定技术和手段实现部分模拟或复制出真实微重力所带来的某些生物学效应或物理条件。在科研人员的不懈努力下，地面模拟微重力效应的系统已经有了很大的进展，其在细胞形态、信号通路、关键基因表达等方面具有了较高的可信性。目前常用的地面模拟微重力效应的技术有回转器（Clinostat）、随机定位仪（Random Positioning Machine, RPM）以及旋转细胞培养系统（Rotary Cell Culture System, RCCS）等[10]（图1）。这些设备虽均通过旋转改变重力矢量方向来模拟微重力效应，但其设计理念、力学环境及适用范围存在显著差异。

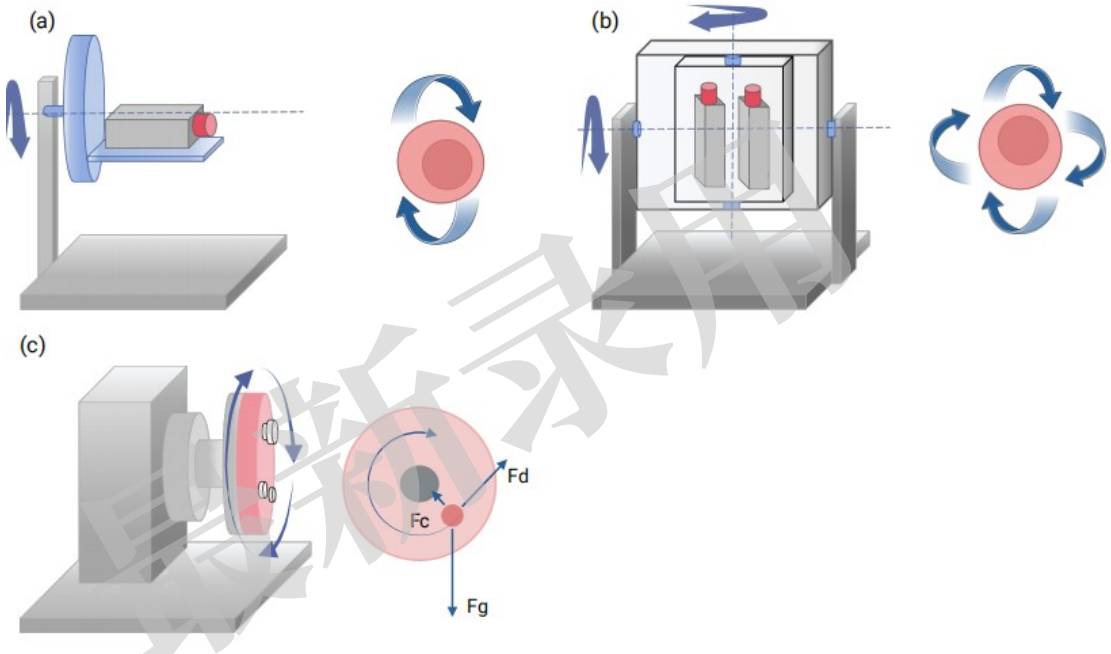


图 1 常见的细胞培养微重力模拟装置以及工作原理示意图[11]。(a) 2D 回转器；(b) 当两轴速度和方向恒定为 3D 回转器，速度和方向随机为随机定位仪（RPM）[12]；(c)旋转细胞培养系统（RCCS）[13]。Fc：向心力；Fd：流体阻力；Fg：重力。

Figure 1. Schematic diagram of common cell culture microgravity simulators and their working principles [11]. (a) 2D clinostat; (b) 3D clinostat when both axes rotate at constant speed and direction, and random positioning machine (RPM) when speed and direction are randomized [12]; (c) Rotating Cell Culture System (RCCS) [13]. Fc: centripetal force; Fd: fluid drag; Fg: gravity.

回转器（包括单轴 2D 和双轴 3D 两种构型）通过匀速旋转使细胞所受的重力在方向上连续改变，在适宜转速下离心力可忽略不计，从而使细胞悬浮在培

养基中，模拟出失重时类似的生物效应。该系统的优势在于操作简便、运行稳定可靠，适用于大规模扩增贴壁型或悬浮型细胞；但其局限性在于培养容器需完全充满培养基，且难以实现培养液的连续置换，一定程度上限制了其应用灵活性[14]。

随机定位仪（RPM）与 3D 回转器结构类似，其核心差异在于转动方向与速度均呈随机化，旨在使细胞所受重力矢量在时间尺度上平均和趋近于零。尽管这种随机模式理论上更接近真实微重力的各向同性，但随机运动会在培养液中引入显著的剪切力与流体扰动，可能干扰实验结果[14]。

旋转细胞培养系统（RCCS）的设计初衷则是在模拟微重力效应的同时最大限度降低剪切力。其前身是旋壁式反应器（Rotating Wall Vessel, RWV），通过整个容器的匀速旋转，使流体阻力与离心力恰好平衡细胞或组织颗粒所受的重力与浮力净值，从而使细胞或组织颗粒持续处于自由悬浮状态。相较于前两者，RCCS 的优势在于能够进行连续培养液置换，保障细胞长期生长所需的营养供应；但其局限性在于并未完全消除重力的方向性影响，因此当组织团块增大至一定程度时，悬浮状态难以维持[15]。

地面微重力模拟装置的效能已通过大量实验得到量化评估，在以上常用的地面模拟技术中，2D 回转器和 RWV 微重力水平可达到 $10^{-3}g$，RPM 和 3D 回转器可达到 $10^{-4}g$[16]。关于其生物学效应的可靠性，多项研究通过对比真实与模拟微重力效应的环境下的细胞响应进行了验证。例如，在表型层面，甲状腺癌细胞在 RPM、2D 回转器及真实太空环境中均能形成无支架三维多细胞球体，而 1G 静态对照组则无此现象[17]。在免疫细胞（如 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞）中，无论模拟或真实微重力均能抑制细胞活性，并增强炎症因子表达，长期暴露可诱导免疫衰老表型[11]。这些表明微重力模拟系统能较好地重现核心免疫学变化。另一方面，模拟和真实微重力对线粒体功能的调控在关键结论上高度一致，尽管在某些生物学响应程度、时间进程或组织特异性上可能存在一定差异[18]。例如，二者引起线粒体受损的核心都在于干扰了电子传递链致使电子泄露，引起 ROS 产生过量，但具体的分子响应有所差异[19]。

当然，太空环境本身包含辐射、昼夜节律紊乱等复杂因素，而地面模拟装置也会引入额外的机械力（如剪切力），这些都可能干扰对单纯微重力效应的

最新录用

解读。例如，地面模拟微重力效应时，设备旋转产生的流体运动可能引发非预期的细胞响应。有研究证实 2D 回转抑制肌管形成的主要原因是流体动力，而非微重力本身[20]。这一发现警示我们，快速旋转下得到的实验结果不能直接归因于微重力效应，而是应该经过真实微重力平台的检验，以保证结果的准确和真实性。因此，在地面进行模拟微重力效应实验时，需根据细胞类型及实验目的审慎选择模拟平台，并持续优化地面模拟系统的技术方案，以最大限度排除干扰因素，提升模拟实验的科学价值。

另一方面，微重力实验的科学严谨性高度依赖于对照设计的合理性。对于模拟微重力效应的仪器本身引入的额外的机械力，科学家除了设置 1G 空白对照外，还应包含同一装置的 1G 运行对照，以此确认观察到的生物学效应来自于微重力。例如，利用 RCCS 装置模拟微重力效应时，其对照组不仅包括 1G 的静态对照，还包括利用 RCCS 旋转，但产生的重力矢量与细胞所受重力方向一致[21]。这有效排除了设备旋转产生的流体剪切力等因素对细胞的影响。对于太空微重力实验中的非重力因素，部分国际空间站（International Space Station, ISS）和探空火箭实验设置了在轨 1G 离心机对照，使样品处于相同的太空辐射环境但维持 1G 重力，以此确保结论的可靠性[22]。未来我们的研究也应规范对照设计，以增强微重力肿瘤研究结论的准确性和可靠性。

2 微重力对肿瘤进程的调控作用

肿瘤细胞的生长速度、转移以及干性对肿瘤的发展都显著相关。微重力通过重塑细胞骨架，改变细胞的基因表达和信号转导，对肿瘤细胞的增殖、凋亡、粘附、迁移及干性等多个恶性进程产生深刻而复杂的调控作用（图 2）。

最新录用

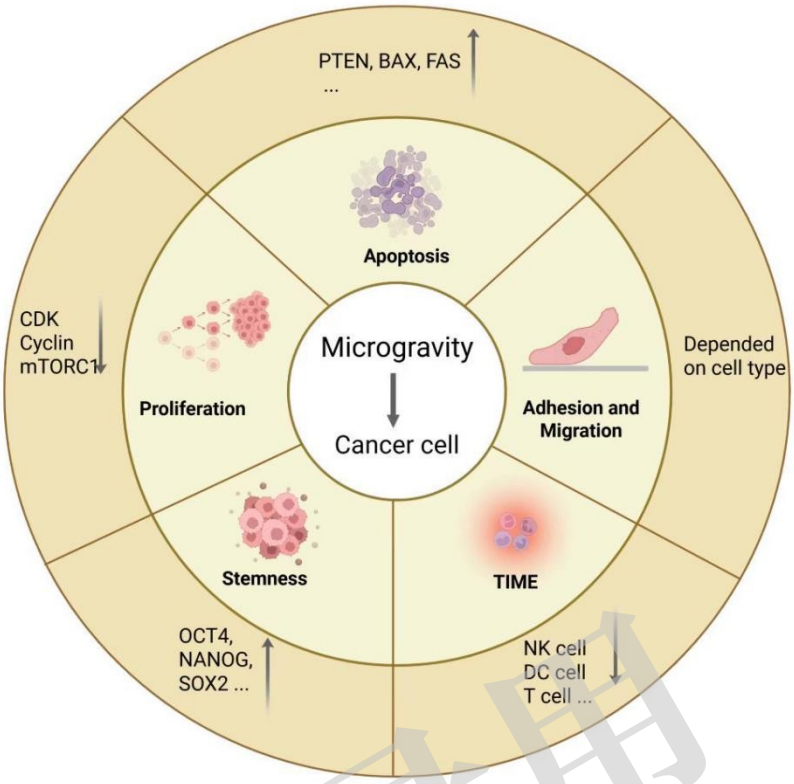


图 2 微重力对肿瘤细胞进程的调控。该示意图总结了微重力环境下肿瘤细胞主要的生物学行为变化，主要为五个方面：细胞凋亡（Apoptosis）相关分子 PTEN、BAX、FAS 等上调；细胞增殖（Proliferation）相关分子 CDK、Cyclin、mTORC1 等下调；干性（Stemness）相关转录因子 OCT4、NANOG、SOX2 等上调；黏附与迁移（Adhesion and Migration）的影响因细胞类型而异；肿瘤免疫微环境（Tumor Immune Microenvironment, TIME）被重塑。

Figure 2. Regulation of tumor cell progression by microgravity. The schematic diagram summarizes the main biological behavior changes of tumor cells under microgravity environment, mainly in five aspects: Apoptosis related molecules such as PTEN, BAX and FAS are up-regulated; Proliferation related molecules such as CDK, Cyclin and mTORC1 are down-regulated; Stemness related transcription factors such as OCT4, NANOG and SOX2 were up-regulated, and the effects of adhesion and migration were different in different cell types; The tumor immune microenvironment (TIME) is remodeled.

2.1 微重力调控肿瘤细胞的增殖与凋亡

微重力环境能从多个层面调控肿瘤细胞的增殖行为。多项研究证实，微重

最新录用

力可以通过调控细胞周期相关分子从而抑制肿瘤细胞增殖。在真实微重力环境中观察到，黑色素瘤细胞 B16 的细胞周期呈现 G1 期比例显著增加，S 期和 G2 期细胞减少的特征[23]。地面微重力模拟实验进一步揭示了其抑制细胞增殖的潜在分子机制。研究发现模拟微重力效应可系统性地调控细胞周期相关基因与 miRNA，如下调周期蛋白依赖性激酶 CDK2 和 CDK6，同时上调周期蛋白依赖性激酶抑制因子和 miRNA，从而抑制结直肠癌细胞的增殖[24]。在乳腺癌细胞中，周期蛋白 CCND1 的表达显著降低，导致细胞周期阻滞于 S 期和 G2/M 期[25]。更为深入的研究表明，模拟微重力效应可以破坏纺锤体结构从而抑制细胞增殖。例如，在成骨肉瘤细胞中，研究直接观察到模拟微重力效应会导致纺锤体结构异常，从而激活纺锤体组装检查点，使细胞停滞在有丝分裂中期。类似的，在甲状腺癌中也观察到 G2-M 期检查点相关基因 CDK1 和 TTK 上调[26]。

微重力除了直接作用于细胞周期，还可通过调控相关信号通路来影响肿瘤细胞的增殖与存活。早期研究揭露，真实微重力显著降低了表皮生长因子 EGF 诱导的原癌基因 c-fos 和 c-jun 的表达，从而干扰与增殖相关的早期转录程序[27]。后期进一步通过模拟微重力效应发现其通过抑制黏着斑的形成调控下游 FAK/RhoA 信号轴，从而抑制 mTORC1 信号通路，同时激活 AMPK 信号通路，最终抑制黑色素瘤细胞的增殖和转移[28]（图 3）。

上述研究都表明微重力抑制肿瘤细胞的增殖，也有极少案例表明微重力促进肿瘤细胞增殖。例如，小鼠 B16-F10 黑色素瘤细胞经过微重力作用后，其黑色素生成增加且在体内成瘤能力增强，提示存活下来的细胞具有更高增殖潜能[29]。可见，微重力的效应并非单一方向，而是呈现出一种“双刃剑”式的复杂调控模式，既可能抑制肿瘤，也可能筛选或诱导出更具侵袭性的细胞亚群。

最新录用

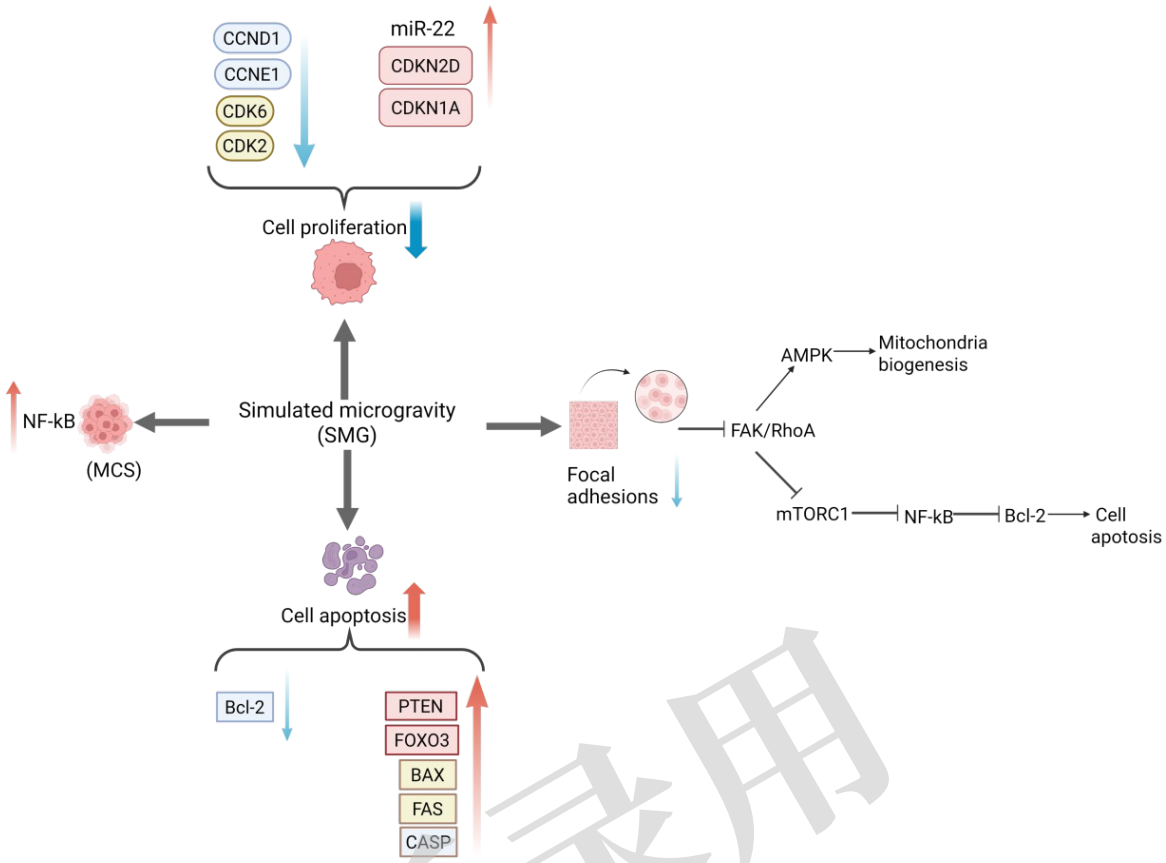


图 3 模拟微重力效应调控肿瘤细胞增殖和凋亡的途径。模拟微重力（Simulated microgravity, SMG）效应可从多个层面调控肿瘤细胞的增殖和凋亡。增殖方面，SMG 效应通过下调细胞周期蛋白 CCND1、CCNE1 及周期蛋白依赖性激酶 CDK6、CDK2，并上调 miR-22 及其下游的细胞周期抑制因子 CDKN2D、CDKN1A，抑制细胞周期进程，从而减弱肿瘤细胞增殖[24, 25]；凋亡方面，下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 并上调抑癌因子 PTEN、转录因子 FOXO3、及促凋亡分子 BAX、FAS 和半胱天冬酶 CASP，促进细胞凋亡[30]。SMG 效应还可以减少黏着斑（Focal adhesions）形成并抑制 FAK/RhoA 通路，一方面经 AMPK 促进线粒体生物合成（Mitochondria biogenesis），另一方面抑制 mTORC1，进而通过 NF-κB—Bcl-2 轴进一步促进细胞凋亡[28]。此外，SMG 效应还促进多细胞球（Multicellular spheroids, MCS）的形成并上调核转录因子 NF-κB 的表达[32]。

Figure 3. Pathways of tumor cell proliferation and apoptosis regulated by simulated microgravity effect. Simulated microgravity (SMG) can regulate the proliferation and apoptosis of tumor cells at multiple levels. In terms of proliferation, SMG effect inhibits cell cycle progression by down-regulating cyclins CCND1, CCNE1 and cyclin-dependent kinases CDK6 and CDK2, and up-regulating miR-22 and its downstream cell cycle inhibitors

最新录用

CDKN2D and CDKN1A, thereby weakening tumor cell proliferation [24,25]; In the aspect of apoptosis, the anti-apoptotic protein Bcl-2 was down-regulated and the tumor suppressor PTEN, transcription factor FOXO3, and pro-apoptotic molecules BAX, FAS, and caspase CASP were up-regulated to promote apoptosis [30]. The SMG effect also reduces Focal adhesions and inhibits the FAK/RhoA pathway, which promotes Mitochondria biogenesis via AMPK on the one hand and mTORC1 on the other. And further promote apoptosis through NF-κB—Bcl-2 axis [28]. In addition, SMG promotes the formation of Multicellular spheroids (MCs) and upregulates the expression of NF-κB [32].

对于微重力调控细胞凋亡方面，大量证据表明微重力能够促进肿瘤细胞凋亡。在某些癌细胞中发现凋亡相关蛋白 FAS、BAX、Caspase 家族和 Bcl-2 以及抑癌基因 TP53、PTEN 和 FOXO3 在微重力作用下异常表达[30]。例如，结直肠癌细胞在模拟微重力效应的作用下抑癌基因 PTEN 上调，从而抑制 AKT 信号通路进而激活促凋亡转录因子 FOXO3，诱导凋亡[31]。在乳腺癌细胞中同样发现凋亡相关基因 FAS、BAX 等在多细胞球体中表达显著升高，值得注意的是，其中 NF-κB 通路被激活，可能有助于维持球体的三维结构[32]，提示肿瘤细胞在微重力下可通过适应性机制存活。对于贴壁状态的细胞，NF-kB 则通常被抑制，抗凋亡因子 Bcl-2 下调，进而调节细胞凋亡[28]。总之，微重力作用下细胞黏着斑减少，引起细胞骨架和信号通路重塑，这共同调控着细胞的增殖和凋亡（图 3）。

最新录用

2.2 微重力调控肿瘤细胞粘附与迁移

细胞粘附是多细胞生物体维持组织结构、实现细胞通讯与信号转导的基础。细胞迁移与细胞粘附密切相关，肿瘤细胞通过调节特定粘附分子的表达与功能，破坏细胞正常的粘附平衡，从而获得更强的迁移和侵袭能力，最终导致转移。而在微重力作用下，细胞通常粘附能力减弱，致使大多数细胞处于悬浮状态，形成三维细胞聚集体。例如，乳腺癌细胞中粘附分子 E-cadherin、β1-integrin 等下调，细胞骨架发生破坏和重塑[33]，且其中 E-cadherin 通过自降解途径促进细胞形成多细胞球体[34]。与此同时，研究还观察到乳腺癌细胞迁移能力下降，提示粘附分子及骨架重塑可能共同参与了细胞运动性的调控[35]。

微重力对肿瘤细胞粘附与迁移的调控作用，受到细胞的类型及其恶性状态的影响。这种差异性在不同肺癌亚型中即有体现：在非小细胞肺腺癌 A549 细胞中，微重力上调了基质金属蛋白酶 MMP-2、MMP-9 等迁移相关基因的表达，从而增强了其迁移能力；相反，在肺鳞状细胞癌 H1703 细胞中，迁移能力则受到抑制[36]。类似地，在各种恶性程度的黑色素瘤细胞中，微重力也引发了截然相反的响应。非转移性黑色素瘤细胞主要依赖一氧化氮（NO）敏感的鸟苷酸环化酶（Guanylyl Cyclase, GC）通路，而微重力环境下该通路表达降低，暗示其可能向更恶性表型转变；与之对比，转移性黑色素瘤细胞则主要表达鸟苷酸环化酶 A/B（GC-A/GC-B）和诱导型一氧化氮合酶（iNOS），微重力反而会下调这些分子的表达，并伴随细胞迁移能力的减弱[37, 38]。综上所述，微重力并非单向地增强或抑制肿瘤细胞的恶性表型，而是能差异性甚至双向地调控不同肿瘤细胞的表型。

细胞粘附的变化进一步改变它们的生存状况。有研究利用 RPM 发现模拟微重力效应作用下，悬浮的肝细胞进入可逆的休眠状态，仍处于贴壁状态的细胞则应激性激活 PI3K/AKT/mTOR 通路，但细胞凋亡仍然增加[39]。乳腺癌 MCF-7 贴壁细胞同样激活 AKT 信号通路，但一旦细胞脱离基质就会出现显著凋亡[40]。

更有研究发现真实微重力和地面模拟微重力效应对肿瘤细胞粘附分子的调控存在显著差异。例如在真实微重力下发现粘附分子 VCAM1、ICAM1 以及细胞骨架蛋白 Cofilin 表达上升，而模拟微重力效应下则表现出抑制或无明显变化[41]，由此对肿瘤细胞的粘附和迁移产生不同的后果。这一发现提示，尽管地面模拟是当前最主要的研究手段，但其结论在向真实太空环境外推时需审慎，后续研究应综合考虑真实环境中的多重因素，以更全面地揭示微重力的生物学效应。

2.3 微重力调控肿瘤细胞干性

肿瘤细胞干性是指部分肿瘤细胞具备类似干细胞的特性，包括自我更新和分化潜能等。这种特性在肿瘤的发生、发展以及治疗中起着非常重要的作用。因此，靶向肿瘤细胞干性已成为肿瘤治疗的重要策略之一。近年来，研究发现微重力环境可调控多种肿瘤细胞的干性特征，但其具体功能依赖表现出细胞类

最新录用

型依赖性。

多项研究表明，微重力环境可增强多种肿瘤细胞的干性特征。近年，利用火箭飞行研究发现，在真实太空环境中，胶质母细胞瘤起始细胞 QNS108 的恶性程度显著增强，其干细胞特性上升[42]，暗示微重力可能是驱动这一现象的重要原因。在地面模拟微重力效应的环境中，同样观察到肿瘤细胞的干性增强。例如，结直肠癌中出现多倍体巨型癌细胞，并增加了 $CD133^{+}/CD44^{+}$肿瘤干细胞比例[43]，揭示微重力可能通过促进细胞去分化或富集干细胞，以增强肿瘤细胞干性。在胰腺癌细胞中，干性相关基因 OCT4、NANOG、SOX2 表达上调[44]。从分子层面证实了微重力对细胞干性状态的激活。

有部分研究显示微重力对某些肿瘤干细胞具有抑制作用。例如，在肺癌干细胞发现模拟微重力效应导致其成球能力下降，NANOG 和 SOX2 等干性基因表达下调[45]。这些看似矛盾的结果表明，微重力对肿瘤细胞干性具有高度复杂与细胞特异性，其机制已被证实主要涉及对 Wnt/β-catenin、Notch、Hippo-YAP/TAZ 等多条核心干性通路的差异性激活或抑制[46, 47]，由于不同肿瘤细胞对这些通路的依赖程度及其所处微环境存在差异，微重力最终表现出双向甚至多向的干性调控效应（表 1）。

表 1 微重力对各种类型肿瘤细胞干性的调控

Table 1. Regulation of various types of tumor cell stemness by microgravity

最新录用

肿瘤类型	细胞系	微重力方式	时间	干性相关变化	参考文献
胶质母细胞瘤	QNS108	火箭飞行	3 min	肿瘤细胞干性显著增强，体内侵袭能力上升	[42]
结直肠癌	HCT116	RCCS	48 h	$CD133^{+}/CD44^{+}$细胞比例增多，出现多倍体巨型癌细胞，YAP 显著富集于细胞核	[43]
胰腺癌	PaCa-44	RPM	9d	干性相关基因上调，EMT 表型增强	[44]
肺癌	H460	RPM	6 h、24 h、48 h	干性相关基因下调，细胞凋亡率升高	[45]

3 微重力调控肿瘤细胞免疫微环境

当前多数研究表明，微重力对肿瘤免疫具有显著的抑制作用，从而有利于肿瘤的免疫逃逸。例如，加州大学圣地亚哥分校研究团队在国际空间站中发现，微重力环境可诱导 RNA 编辑酶 ADAR1 的表达上调，协助肿瘤细胞逃避免疫清除。这一发现揭示了微重力通过调控关键分子促进免疫逃逸的新机制。总体而言，微重力能够从多个层面塑造系统性的免疫抑制微环境，其作用主要体现在对各类免疫细胞功能及免疫相关信号通路的调节上。

微重力大多抑制免疫细胞的数量和功能。在模拟微重力效应下发现 IL-2 诱导的 NKs 细胞的增殖受到抑制，同时还促进了其凋亡[48, 49]。同时，在模拟和真实微重力下都观察到，巨噬细胞的分化和增殖受到抑制[50]。而对于树突状细胞（Dendritic cells, DCs），其在短期模拟微重力效应下数量显著增加，长期则分化能力下降，数量减少[51]。这些结果表明微重力倾向于使细胞形成免疫抑制的微环境。

T 细胞是适应性免疫的核心，在适应性免疫层面，微重力通过抑制 T 细胞

最新录用

激活信号通路以及促进 T 细胞凋亡，致使细胞免疫功能失调。同时细胞因子分泌平衡被破坏，其中促炎细胞因子在多数研究中显示下降，抗炎因子则变化不一[52]。而对 B 细胞的影响则较为复杂。长期微重力情况下，宇航员外周血中 B 细胞稳态得以维持，而利用抛物线飞行时，外周血 B 细胞减少[53]。也有研究报道，长期太空飞行后人外周血 B 细胞数量增长 50%[54]。可见微重力会引发免疫系统紊乱，破坏免疫系统的稳定与功能。

对于免疫相关信号通路，微重力可以显著抑制关键的免疫应答信号。例如，模拟微重力效应的实验发现 MAPK 介导的先天免疫反应和 Toll-样受体（TLR）、RIG-I 样受体（RLR）介导的抗病毒先天免疫信号受损[55, 56]。不仅如此，JAK/STAT 信号通路也会受到抑制，导致 NK 细胞活化受阻[13]。正是通过上述多条信号通路的协同变化，微重力环境最终重塑了免疫细胞的功能状态、活化进程及分化命运。（图 4）。

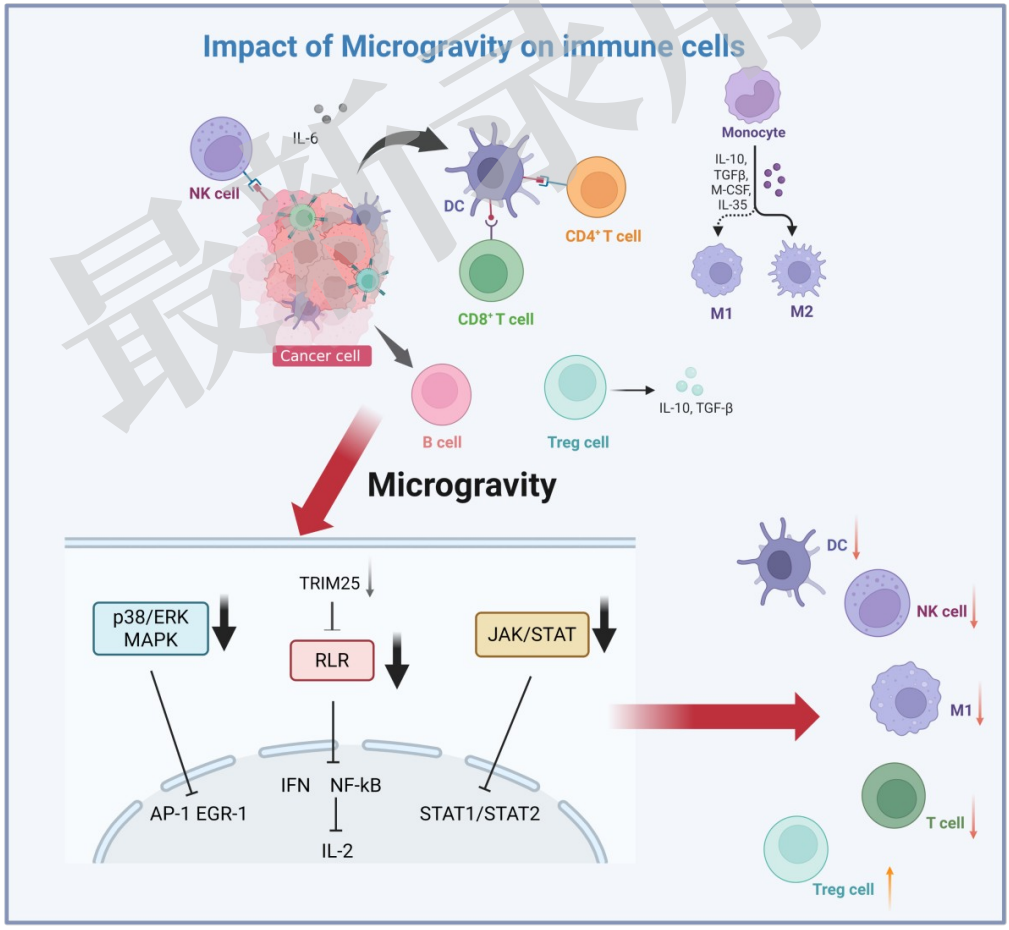


图 4 微重力对免疫系统稳态与功能的调控。微重力可显著抑制 RLR、MAPK 及 JAK/STAT 等信号级联反应，阻碍其下游效应基因的转录激活，进而引起免疫细胞数量

最新录用

比例失调及效应功能减退，营造免疫抑制微环境。

Figure 4. Regulation of microgravity on homeostasis and function of immune system. Microgravity can significantly inhibit the signaling cascades of RLR, MAPK and JAK/STAT, hinder the transcriptional activation of their downstream effector genes, and then cause the imbalance of the number of immune cells and the decline of their effector functions, thus creating an immunosuppressive microenvironment.

有极少研究表明微重力可以逆转肿瘤的免疫逃逸机制。例如，E.G7 小鼠淋巴瘤细胞能够分泌一种可溶性因子来抑制树突状细胞 DCs 激活 $CD4^+$T 细胞的能力，而在模拟微重力效应下培养后发现其恢复并增强了 $CD4^+$T 细胞的作用[57]。还有临床前研究表明，微重力可以增强骨髓间充质干细胞抗癌疫苗的效力。具体而言，其通过增加 MHC-I 和热休克蛋白的表达，增强了 $CD8^+$T 细胞和 Th1 反应，且减少了 Treg 细胞群，从而提高抗肿瘤免疫效果[58]。这些发现共同提示，微重力环境可通过多重机制调控免疫识别与激活，对发展新型癌症免疫疗法具有潜在意义。

4 微重力对抗癌药物疗效的调控作用

在癌症治疗方面，研究发现微重力环境可显著影响抗癌药物的治疗效果，且这种影响呈现明显的药物依赖性。

一方面，微重力可增强肿瘤细胞对某些药物的敏感性。例如，在模拟微重力效应下，发现抗癌药物 5-氟尿嘧啶（5-FU）对结直肠癌的治疗效果增强[59]，卵巢癌耐药细胞对顺铂的耐药性降低[60]。在太空真实微重力环境同样发现顺铂对敏感型和耐药型肺癌细胞的抑癌效果增强[61]。这些研究表明，微重力可能通过改变细胞生理状态，提高其对特定药物的反应性，甚至逆转部分细胞原有的耐药特性。然而，微重力对药物疗效的影响并非总是一致。在一项利用白血病 K562 细胞的研究中，发现模拟微重力效应可以削弱羟基脲在正常重力下引起的核质比降低的现象，使用紫杉醇则均未引起核质比的显著改变[62]。在白血病 HL60 细胞中通过 Transwell 实验证实柔红霉素（Daunorubicin）对白血病细胞迁移的抑制作用被逆转，而对多柔比星（Doxorubicin）的促迁移作用保持不变[63]。这些发现提示，微重力对化疗药物疗效的调控具有高度药物依赖性，不同

最终录用

药物在同一细胞模型中的响应亦存在差异。 综上所述，微重力以复杂且多变的方式影响肿瘤细胞对化疗药物的反应，这种双重效应既揭示了空间环境下药物治疗的潜在风险，也为基于微重力平台筛选和优化抗癌药物提供了全新的研究思路。

当然，微重力并不是简单地削弱或增强药物的治疗反应，而是通过调控肿瘤细胞的生物学行为、改变基因的表达水平等，系统地改变细胞的形态和行为，从而间接的、选择性的影响对不同药物的敏感性。例如，模拟微重力效应的环境中发现胃癌细胞中耐药相关基因下调，还发生了严重的细胞应激和 DNA 损伤，这可与药物 Doxorubicin 协同增强抑癌效果，且对耐药细胞的效果更为明显[64]。另有研究者认为微重力可以改变脂肪重塑细胞膜结构[65]，这影响到膜上多药耐药（Multidrug Resistance Protein, MDR）蛋白的功能，从而调控了肿瘤细胞对药物的摄取效率。这些发现为我们继续探索微重力调控肿瘤细胞药物敏感性的机制提供了依据，有望为克服临床耐药及开发新型抗肿瘤策略开辟新途径（表 2）。

表 2 微重力对抗癌药物反应的影响

Table 2. Effect of microgravity on anticancer drug response

最新录用

肿瘤类型	细胞系	药物	微重力方式	时间	发现结果	参考文献
结直肠癌	SNV-4139S3-TO SNV-4146S1-TO SNV-4631AS4-TO	5-氟尿嘧啶 维妥色替 trans-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-	3D 回转器	24 h	药物反应增强，尤其是 5-氟尿嘧啶	[59]
卵巢癌	SKOV-3	顺铂	3D 回转器	2 h	对顺铂敏感性增强	[60]
肺癌	H460 H460-Cis	顺铂	轨道卫星	5d	对顺铂敏感性增强	[61]
胃癌	EPG85-257P EPG85-257RDB	阿霉素	RCCS	72 h	药物敏感性显著提高	[64]
白血病	K562	羟基脲 紫杉醇	RCCS	48 h	对羟基脲敏感性减弱，紫杉醇无变化	[62]
白血病	HL60	柔红霉素 阿霉素	RCCS	48 h	对 Daunorubicin 敏感性减弱，对 Doxorubicin 反应不变	[63]

最新录用

5 微重力诱导 3D 细胞形成

微重力对肿瘤细胞最直观的影响体现在其形态结构的改变上。大多数肿瘤细胞为了适应微重力环境，会改变细胞形态，变得更圆润，形成三维立体结构。这不仅有利于维持细胞存活[66]，还使细胞能更自由地相互作用，形成接近体内肿瘤的三维立体结构。总而言之，微重力作用下细胞倾向于形成多细胞球。

微重力促使细胞自发聚集形成多细胞球体是一个复杂的生物学过程，其核心在于重力信号的缺失被细胞所感知，由此引发的一系列级联反应。首先细胞所受重力消失后，细胞及其内部的细胞骨架因无需为维持形态而持续对抗重力，

从而进入一种“机械卸载”状态。这种物理环境的根本性改变是触发后续所有生物学反应的最初源头。主流理论认为细胞骨架尤其是肌动蛋白丝是细胞感知重力变化的核心，微重力下细胞骨架重排，肌动蛋白丝的分布由细胞周边聚集到核周区域，细胞失去锚定能力从而变圆、皱缩[67]。例如，在模拟微重力效应下观察到，乳腺癌和人肺癌细胞中肌动蛋白丝由纵向向球形转变，细胞形成小的球状结构[68, 69]。微重力下细胞骨架的紊乱，会进一步引起细胞内信号通路重塑，从而产生一系列表型的改变。

细胞内相关分子的变化同样参与多细胞球体的形成。例如，乳腺癌细胞经短期微重力作用后，ERM（Ezrin, radixin and moesin）蛋白家族和整合素 β1 下调，促使细胞从表面脱落，之后在 IL-8 等因子的驱动下重新聚集，并通过层粘连蛋白 LAMA3 等成分相互作用，形成多细胞球体[70]。在内皮细胞中，同样观察到粘附分子和炎症因子 IL-6、IL-8 表达上调，并促进了 VEGF（血管内皮生长因子）表达，从而增强细胞间粘附和血管生成，使细胞逐渐形成多细胞球体[71]。由此可见多细胞球体的形成是多因子和粘附分子精密协调、共同驱动的复杂结果。

其中有研究者发现 E-cadherin 或许是肿瘤形成多细胞球体的关键调控分子。E-cadherin 是上皮细胞间最重要的粘附分子，对于上皮来源的肿瘤细胞，微重力往往致使 E-cadherin 下调。例如，在乳腺癌细胞，通过干预实验发现：阻断 E-cadherin 的功能可以促进 MCF-7 多细胞球体形成，上调 E-cadherin 则阻止多细胞球体的形成[34]。后续研究进一步证实 E-cadherin 在多细胞球体形成中的核心作用，同时 β-catenin 信号通路被激活，其下游靶基因呈现差异表达，共同调控了多细胞球体的形成与稳定[72]。这些发现为理解肿瘤细胞在微重力条件下的三维生长及侵袭行为提供了关键的分子机制线索。

值得注意的是，在体内生理环境中，细胞并非以简单的单层形式存在，而是生长于复杂的 3D 结构中，并与邻近细胞及细胞外基质（Extracellular matrix, ECM）建立全方位的接触与信号交流。目前，3D 细胞培养技术较为成熟。其培养出的细胞与 2D 细胞相比在细胞形态、增殖、基因表达、药物敏感性等方面存在显著差异。不仅如此，3D 细胞培养能够更好地模拟体内细胞的代谢状态和

最新录用

细胞间相互作用，因此被广泛应用于肿瘤研究。其中微重力作为一种新兴且强大的 3D 细胞培养技术，在类器官构建和肿瘤模型研究领域显示出巨大潜力。

一方面，传统的 3D 细胞培养技术通常需要 Matrigel（基质胶）、水凝胶或其他人工支架来支持细胞生长，这些外源材料可能会干扰细胞自身的信号通路和生物学行为。而微重力培养无需任何人工支架即可自发聚集形成三维结构，且适用于多种细胞类型，形成的 3D 结构在形态、功能和基因表达上也更接近体内组织[73]。另一方面，相较于地面常规的 3D 细胞培养，微重力诱导的多细胞球体结构紧密、中心通常无坏死，形成的肿瘤球大小均匀[74]，更接近早期处于活跃状态的肿瘤组织。微重力培养细胞技术还可以产生高度组织化的类器官结构，对肿瘤治疗药物的耐药性以及肿瘤转移机制的研究都有非常重要的作用（图 5）。

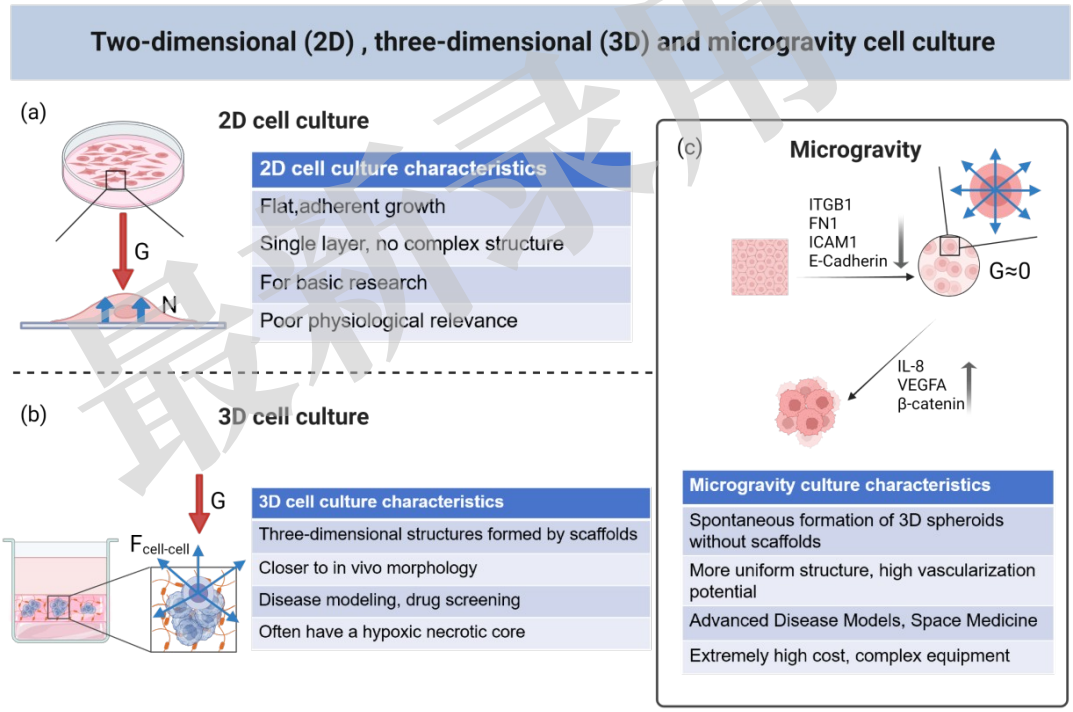


图 5 2D 细胞培养、3D 细胞培养以及微重力细胞培养的特点和细胞受力情况。(a) 2D 细胞培养呈单层贴壁生长，结构简单，适用于基础研究但生理相关性较低。细胞竖直方向受力不对称，受重力影响较大。(b) 3D 细胞培养依赖支架形成立体结构，更接近体内形态，常用于疾病模型构建与药物筛选，但易形成缺氧坏死核心[74]。细胞受到多方向作用力，受力较均衡，但仍有重力偏向。(c) 微重力细胞培养无需支架即可自发形成三维球体，结构均一且具备较高的血管化潜能[73]，在先进疾病模型与空间医学领

域具有独特优势，但设备复杂且成本极为高昂。细胞处于低剪切力、低重力的力学平衡状态。G:重力；N：支持力；$F_{cell-cel}$l:细胞间作用力。

Figure 5. The characteristics of 2D cell culture, 3D cell culture and microgravity cell culture and the stress on cells. (a) 2D cell cultures are monolayer adherent, simple in structure, suitable for basic research but less physiologically relevant. The vertical force of the cells is asymmetric, and the cells are greatly affected by gravity. (b) 3D cell culture relies on scaffolds to form a three-dimensional structure, which is closer to the morphology in vivo. It is often used for disease model construction and drug screening, but it is easy to form a hypoxic necrotic core [74]. Cells are subjected to multi-directional forces, and the forces are more balanced, but there is still gravitational bias. (c) Microgravity cell culture can spontaneously form three-dimensional spheres without scaffolds, with uniform structure and high vascularization potential [73], which has unique advantages in the field of advanced disease models and space medicine, but the equipment is complex and extremely expensive. Cells are in a state of mechanical equilibrium with low shear force and low gravity. G: gravity; N: support force; Fcell-cell: intercellular force.

近年的研究发现，将 3D 水凝胶培养技术与微重力环境相联合，能够更真实反应微重力效应，相较 2D 的微重力培养也更接近体内细胞微环境[75]。基于这一理念，雷晓华团队开发了一套基于 PDMS（聚二甲基硅氧烷）-水凝胶复合支架的 3D 培养系统，并已在中国空间站（China Space Station, CSS）完成在轨验证，证明了其在空间环境中的可靠性与可操作性[76]。该平台的建立，使得在真实空间微重力环境下研究肿瘤类器官的侵袭、转移及治疗耐药性等行为成为可能，为空间肿瘤学研究开辟了新的技术路径。

6 微重力研究对基础生物学的启示

在地球表面，重力作为一种恒定的物理力，始终存在却往往被视作理所当然的背景条件而被忽略。人类进入太空时代后，微重力环境的可及性与地面模拟模型的建立，为我们重新审视重力在生命系统演化与功能维持中的角色提供了独特的视角。目前科学家通过探索发现，重力是细胞信号网络中一个重要的调节因子。它活跃的持续参与塑造从分子到有机体各个层次的生物学过程。重力信号的缺失会首先引发细胞骨架的重排与紊乱，继而重塑细胞内信号转导通

最新录用

路与代谢调控网络，使细胞面临新的生存挑战，这反向印证了重力在维持细胞稳态中的核心地位。不仅如此，微重力条件下细胞能够自发实现三维组装，这为组织发育与类器官构建提供了新颖模型，也为基础生物学研究提供了新方向。微重力的研究还帮助人们深化了对生物系统在多尺度上适应以及响应重力环境的认知。微重力效应通过导致动物机体功能减退，反向印证了重力在动物生命活动中的作用。通过观察细胞、组织乃至模式生物在微重力下的响应与变化，可以反推重力在骨骼系统发育、肌肉代谢平衡、心血管调控、神经前庭功能以及免疫稳态维持等关键感知路径中发挥的作用。这种“以缺失证存在”的研究策略，揭示了生命对重力依赖的分子基础与系统整合机制。

此外，细胞中存在多种经典的机械传感机制，用来帮助细胞感受信号刺激。重力作为一种恒定存在的机械力，在细胞中可能存在感受这种长时效机械力的信号轴。这将是机械转导中亟待发现与阐明的重要层面，也为生物学与力学的交汇提供了新的方向。

7 结论和展望

基于地面模拟微重力效应的技术和有限的太空实验所获取的数据，可以看出微重力作为一种独特的物理环境，对肿瘤细胞的行为产生了深远的影响。微重力可以通过改变细胞骨架、影响细胞信号通路、基因表达以及细胞间相互作用等，重塑肿瘤细胞的表型和分子特征。微重力对肿瘤细胞的增殖、凋亡以及迁移等调控表现出复杂的双向性，具体受细胞类型、微重力时间、模拟装置等因素的影响。甚至有研究发现细胞生长状态会影响微重力对肿瘤细胞增殖的调控。例如，在非小细胞肺腺癌 A549 贴壁状态下，微重力抑制其增殖[77]，悬浮状态下增殖速率反而高于地面对照组[36]。部分学者认为，微重力作为外界压力，普遍抑制肿瘤细胞的生长，但某些类型的肿瘤细胞在适应微重力环境后发生信号通路的重塑，此时微重力可能会促进肿瘤生长。尽管目前某些机制研究尚不清晰，但微重力作为一种新颖而独特的研究工具，展现出巨大的发展潜力。

一方面微重力诱导肿瘤细胞自发形成结构致密的多细胞球体，这一模型在模拟肿瘤异质性、内部营养与氧梯度分布及微环境等方面展现出显著的优势，为研究肿瘤耐药机制、药物渗透屏障及免疫逃逸提供了良好的体外模型。另一方面微重力培养可以构建一个动态的肿瘤转移模型。具体而言，微重力诱导细

最新录用

胞黏着斑下调，促使贴壁细胞脱落并形成肿瘤球体，重力恢复后球体再次附着于基质，这一过程模拟了体内肿瘤转移的“脱落-迁移-定植”[74]。总之，微重力效应极大地促进了对肿瘤的深入研究与高效抗癌药物的体外筛选。

需要指出的是，本文综述的相关研究中，大多数模拟微重力效应的研究采用静置 1G 对照，未设置同一装置的运行 1G 对照，难以排除机械力干扰[16,32,34]。少数研究结合真实微重力与地面模拟进行跨平台验证[50,73]。未来的研究应采用多平台交叉验证策略，结合地面模拟与太空实验的数据，并规范设置包含运行装置对照和在轨 1G 对照的完整对照体系，以进一步验证并巩固本领域的核心结论。

随着科学技术的不断发展，空间生物学，特别是微重力对肿瘤的影响，是一个充满机遇的前沿研究发现。虽然目前已经有了较多进展，但仍处于发展的早期阶段，未来需要更细致深入的研究，将微重力这一独特环境转化为治疗癌症的有力手段。

基金项目：云南省基础研究专项-重点项目, 202501AS070084

最新录用

附表 1 本文涉及的主要专业术语及其缩写

Supplementary Table 1 Main technical terms and their abbreviations involved in this document

中文名称	英文全称	英文缩写
回转器	Clinostat	—
随机定位仪	Random Positioning Machine	RPM
旋转细胞培养系统	Rotary Cell Culture System	RCCS
旋壁式反应器	Rotating Wall Vessel	RWV
国际空间站	International Space Station	ISS

模拟微重力	Simulated microgravity	SMG
自然杀伤细胞	Natural killer cells	NKs
树突状细胞	Dendritic cells	DCs
Toll-样受体	Toll-like receptor	TLR
视黄酸诱导基因-I 样受体	Retinoic acid-inducible gene-I-like receptor	RLR
柔红霉素	Daunorubicin	DNR
多柔比星	Doxorubicin	DOX
维妥色替	Vistusertib	AZD2014
埃兹蛋白-根蛋白-膜突蛋白	Ezrin, radixin and moesin	ERM
细胞外基质	Extracellular matrix	ECM
聚二甲基硅氧烷	Polydimethylsiloxane	PDMS
中国空间站	China Space Station	CSS

最新录用

参考文献

[1] JIA C, ZHANG X, SUN H, *et al.* Zebrafish selection strategy for the first zebrafish cultivation experiment on the Chinese space station[J]. *Life Sciences in Space Research,* 2025, **46**: 43-52

[2] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians,* 2024, **74**(3): 229-263

[3] QU Z. Investigating conventional and novel methods for treatment of cancer[C]//Proceedings of the 2023 13th International Conference on Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics (ICBBB 2023). New York: ACM, 2023: 103-111

[4] WANG S, LIU Y, FENG Y, *et al.* A review on curability of cancers: more efforts for novel therapeutic options are needed[J]. *Cancers,* 2019, **11**(11): 32

[5] HUANG C, JIN H. Progress and perspective of organoid technology in breast cancer research[J]. *Chinese Medical Journal,* 2024, **137**(18): 2157-2168

[6] SAHEBI R, AGHAEI M, HALVAEI S, *et al.* The role of microgravity in cancer: a dual-edge sword[J]. *Multidisciplinary Cancer Investigation,* 2017, **1**(3): 1-2

[7] KUNDROT C E, JUDGE R A, PUSEY M L, *et al.* Microgravity and macromolecular crystallography[J]. *Crystal Growth & Design,* 2001, **1**(1): 87-99

[8] LI Z, WU J, ZHAO T, *et al.* Microglial activation in spaceflight and microgravity: potential risk of cognitive dysfunction and poor neural health[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience,* 2024, **18**: 1296205

[9] FELES S, KESSLER R, HAUSLAGE J. Pioneering the future of experimental space hardware: MiniFix — a fully 3D-printed and highly adaptable system for biological fixation in space[J]. *Microgravity Science and Technology,* 2025, **37**(3): 11

[10] GRIMM D, CORYDON T J, SAHANA J, *et al.* Recent studies of the effects of microgravity on cancer cells and the development of 3D multicellular cancer spheroids[J]. *Stem Cells Translational Medicine,* 2025, **14**(3): 12

[11] HICKS J, OLSON M, MITCHELL C, *et al.* The impact of microgravity on immunological states[J]. *ImmunoHorizons,* 2023, **7**(10): 670-682

[12] MARCHAL S, DITTRICH A, BECKER N, *et al.* Temporary effects of random positioning on the

最新录用

function and plasticity of proliferating monocytes[J]. *Scientific Reports,* 2025, **15**(1): 39360

[13] SPATZ J M, FULFORD M H, TSAI A, *et al.* Human immune system adaptations to simulated microgravity revealed by single-cell mass cytometry[J]. *Scientific Reports,* 2021, **11**(1): 11872

[14] HAUSLAGE J, CEVIK V, HEMMERSBACH R. *Pyrocystis noctiluca* represents an excellent bioassay for shear forces induced in ground-based microgravity simulators (clinostat and random positioning machine)[J]. *npj Microgravity,* 2017, **3**: 12

[15] LIU T, LI X, SUN X, *et al.* Analysis on forces and movement of cultivated particles in a rotating wall vessel bioreactor[J]. *Biochemical Engineering Journal,* 2004, **18**(2): 97-104

[16] FERRANTI F, BIANCO M D, PACELLI C. Advantages and limitations of current microgravity platforms for space biology research[J]. *Applied Sciences,* 2021, **11**(1): 17

[17] HERRANZ R, ANKEN R, BOONSTRA J, *et al.* Ground-based facilities for simulation of microgravity: organism-specific recommendations for their use, and recommended terminology[J]. *Astrobiology,* 2013, **13**(1): 1-17

[18] NGUYEN H P, TRAN P H, KIM K, *et al.* The effects of real and simulated microgravity on cellular mitochondrial function[J]. *npj Microgravity,* 2021, 7(1): 44

[19] CHEN Z, XIE J, MA C, *et al.* Oxidative damage under microgravity conditions: response mechanisms, monitoring methods and countermeasures on somatic and germ cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences,* 2025, **26**(10): 4583

[20] MANSOUR J, BERWANGER C, JUNG M, *et al.* Clinorotation inhibits myotube formation by fluid motion, not by simulated microgravity[J]. *European Journal of Cell Biology,* 2023, **102**(2): 151330

[21] MYLABATHULA P L, LI L, BIGLEY A B, *et al.* Simulated microgravity disarms human NK-cells and inhibits anti-tumor cytotoxicity in vitro[J]. *Acta Astronautica,* 2020, **174**: 32-40

[22] KOPP S, KRÜGER M, BAUER J, *et al.* Microgravity affects thyroid cancer cells during the TEXUS-53 mission stronger than hypergravity[J]. *International Journal of Molecular Sciences,* 2018, **19**(12): 4001

[23] XIANG Q, FANG Q, CHEN Z, *et al.* Effects of space environment on physiological characteristics of tumor cells[J]. *Chinese Journal of Space Science,* 2004, **24**(5): 388-393

[24] VIDYASEKAR P, SHYAMSUNDER P, ARUN R, *et al.* Genome wide expression profiling of cancer cell lines cultured in microgravity reveals significant dysregulation of cell cycle and

最新录用

microRNA gene networks[J]. *PLoS ONE,* 2015, **10**(8): e135958

[25] CHEN L, YANG X, CUI X, *et al.* Adrenomedullin is a key protein mediating rotary cell culture system that induces the effects of simulated microgravity on human breast cancer cells[J]. *Microgravity Science and Technology,* 2015, **27**(6): 417-426

[26] AHN J, YI J W. Cell cycle and HIF-1 related gene expression alteration in thyroid cell lines under microgravity[J]. *Oncology Research,* 2025, **33**(8): 1909-1931

[27] DE GROOT R P, RIJKEN P J, DEN HERTOG J, *et al.* Microgravity decreases c-fos induction and serum response element activity[J]. *Journal of Cell Science,* 1990, **97**(Pt 1): 33-38

[28] TAN X, XU A, ZHAO T, *et al.* Simulated microgravity inhibits cell focal adhesions leading to reduced melanoma cell proliferation and metastasis via FAK/RhoA-regulated mTORC1 and AMPK pathways[J]. *Scientific Reports,* 2018, **8**(1): 3769

[29] TAGA M, YAMAUCHI K, ODLE J, *et al.* Melanoma growth and tumorigenicity in models of microgravity[J]. *Aviation, Space, and Environmental Medicine,* 2006, **77**(11): 1113-1116

[30] 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[J]. *International Journal of Molecular Sciences,* 2020, **21**(24): 9373

[31] ARUN R P, SIVANESAN D, VIDYASEKAR P, *et al.* PTEN/FOXO3/AKT pathway regulates cell death and mediates morphogenetic differentiation of colorectal cancer cells under simulated microgravity[J]. *Scientific Reports,* 2017, **7**(1): 5952

[32] KOPP S, SAHANA J, ISLAM T, *et al.* The role of NFkappaB in spheroid formation of human breast cancer cells cultured on the random positioning machine[J]. *Scientific Reports,* 2018, **8**(1): 921

[33] NASSEF M Z, KOPP S, WEHLAND M, *et al.* Real microgravity influences the cytoskeleton and focal adhesions in human breast cancer cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences,* 2019, **20**(13): 3156

[34] SAHANA J, NASSEF M Z, WEHLAND M, *et al.* Decreased E-cadherin in MCF7 human breast cancer cells forming multicellular spheroids exposed to simulated microgravity[J]. *Proteomics,* 2018, **18**(13): e1800015

[35] NASSEF M Z, MELNIK D, KOPP S, *et al.* Breast cancer cells in microgravity: new aspects for cancer research[J]. *International Journal of Molecular Sciences,* 2020, **21**(19): 7345

最新录用

[36] AHN C B, LEE J, HAN D G, *et al.* Simulated microgravity with floating environment promotes migration of non-small cell lung cancers[J]. *Scientific Reports,* 2019, **9**(1): 14553

[37] IVANOVA K, DAS P K, VAN DEN WIJNGAARD R M, *et al.* Differential expression of functional guanylyl cyclases in melanocytes: absence of nitric-oxide-sensitive isoform in metastatic cells[J]. *Journal of Investigative Dermatology,* 2001, **116**(3): 409-416

[38] IVANOVA K, HEMMERSBACH R. Guanylyl cyclase-cGMP signaling pathway in melanocytes: differential effects of altered gravity in non-metastatic and metastatic cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences,* 2020, **21**(3): 1139

[39] XIONG Y, MA C, XIE J, *et al.* PI3K/AKT/mTOR pathway and c-Myc inhibit hepatocyte suspension under simulated microgravity[J]. *npj Microgravity,* 2025, **11**(1): 88

[40] MONTI N, MASIELLO M G, PROIETTI S, *et al.* Survival pathways are differently affected by microgravity in normal and cancerous breast cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences,* 2021, **22**(2): 862

[41] LIN X, ZHANG K, WEI D, *et al.* The impact of spaceflight and simulated microgravity on cell adhesion[J]. *International Journal of Molecular Sciences,* 2020, **21**(9): 3031

[42] GARCIA C A, SUAREZ-MEADE P, BROOKS M, *et al.* Behavior of glioblastoma brain tumor stem cells following a suborbital rocket flight: reaching the "edge" of outer space[J]. *npj Microgravity,* 2023, **9**(1): 92

[43] ARUN R P, SIVANESAN D, PATRA B, *et al.* Simulated microgravity increases polyploid giant cancer cells and nuclear localization of YAP[J]. *Scientific Reports,* 2019, **9**(1): 10684

[44] MASINI M A, BONETTO V, MANFREDI M, *et al.* Prolonged exposure to simulated microgravity promotes stemness impairing morphological, metabolic and migratory profile of pancreatic cancer cells: a comprehensive proteomic, lipidomic and transcriptomic analysis[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences,* 2022, **79**(5): 226

[45] PISANU M E, NOTO A, DE VITIS C, *et al.* Lung cancer stem cell lose their stemness default state after exposure to microgravity[J]. *BioMed Research International,* 2014, **2014**: 470253

[46] KIM S, MIN K, PARK Y, *et al.* Stem cells in space: microgravity effects on stem cell fate and implications for regenerative medicine[J]. *npj Microgravity,* 2025, **12**(1): 6

[47] CHEN Z, LUO Q, LIN C, *et al.* Simulated microgravity inhibits osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells via depolymerizing F-actin to impede TAZ nuclear translocation[J].

最新录用

Scientific Reports, 2016, **6**: 30322

[48] LIU Wenli, ZHU Lu, ZHAO Li, *et al.* Effects of simulated weightlessness on biological activity of human NK cells induced by IL-2[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology,* 2015, **31**(10): 1297-1300, 1305 (刘文利, 朱路, 赵莉, 等. 模拟失重对 IL-2 诱导的人 NK 细胞生物活性的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, **31**(10): 1297-1300, 1305)

[49] SHAO D, YE L, ZHU B, *et al.* Mechanisms of the effect of simulated microgravity on the cytotoxicity of NK cells following the DNA methylation of NKG2D and the expression of DAP10[J]. *Microgravity Science and Technology,* 2021, **33**(1): 11

[50] SHI L, TIAN H, WANG P, *et al.* Spaceflight and simulated microgravity suppresses macrophage development via altered RAS/ERK/NFkappaB and metabolic pathways[J]. *Cellular & Molecular Immunology,* 2021, **18**(6): 1489-1502

[51] LV H, YANG H, JIANG C, *et al.* Microgravity and immune cells[J]. *Journal of the Royal Society Interface,* 2023, **20**(199): 20220869

[52] DHAR S, KAELEY D K, KANAN M J, *et al.* Mechano-immunomodulation in space: mechanisms involving microgravity-induced changes in T cells[J]. *Life,* 2021, **11**(10): 1043

[53] ELGINDI M, SAPUDOM J, IBRAHIM I H, *et al.* May the Force be with you (or not): the immune system under microgravity[J]. *Cells,* 2021, **10**(8): 1941

[54] BUCHHEIM J, MATZEL S, RYKOVA M, *et al.* Stress related shift toward inflammaging in cosmonauts after long-duration space flight[J]. *Frontiers in Physiology,* 2019, **10**: 85

[55] 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]. *The FASEB Journal,* 2020, **34**(11): 14631-14644

[56] ZHU L, NIE L, XIE S, *et al.* Attenuation of antiviral immune response caused by perturbation of TRIM25-mediated RIG-I activation under simulated microgravity[J]. *Cell Reports,* 2021, **34**(1): 108600

[57] BRADLEY J H, BARWICK S, HORN G Q, *et al.* Simulated microgravity-mediated reversion of murine lymphoma immune evasion[J]. *Scientific Reports,* 2019, **9**: 11

[58] LI J, CHEN J, LI X, *et al.* Vaccination efficacy with marrow mesenchymal stem cell against cancer was enhanced under simulated microgravity[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications,* 2017, **485**(3): 606-613

最新录用

[59] KIM S, KIM M J, PARK J W, *et al.* Effects of simulated microgravity on colorectal cancer organoids growth and drug response[J]. *Scientific Reports,* 2024, **14**(1): 25526

[60] PRZYSTUPSKI D, GORSKA A, SZEWCZYK A, *et al.* 3D clinorotation affects drug sensitivity of human ovarian cancer cells[J]. *Microgravity Science and Technology,* 2021, **33**(3): 12

[61] MO X, ZHANG Y, WANG Z, *et al.* Satellite-based on-orbit printing of 3D tumor models[J]. *Advanced Materials,* 2024, **36**(34): e2309618

[62] MCKINLEY S, TAYLOR A, PEEPLES C, *et al.* Simulated microgravity-induced changes to drug response in cancer cells quantified using fluorescence morphometry[J]. *Life,* 2023, **13**(8): 1683

[63] PRASANTH D, SURESH S, PRATHIVADHI-BHAYANKARAM S, *et al.* Microgravity modulates effects of chemotherapeutic drugs on cancer cell migration[J]. *Life,* 2020, **10**(9): 162

[64] REMBIAŁKOWSKA N, BACZYŃSKA D, DUBIŃSKA-MAGIERA M, *et al.* RCCS bioreactor-based modeled microgravity affects gastric cancer cells and improves the chemotherapeutic effect[J]. *Membranes,* 2022, **12**(5): 448

[65] ALBI E, CURCIO F, LAZZARINI A, *et al.* A firmer understanding of the effect of hypergravity on thyroid tissue: cholesterol and thyrotropin receptor[J]. *PLoS ONE,* 2014, **9**(5): e98250

[66] INFANGER M, KOSSMEHL P, SHAKIBAEI M, *et al.* Simulated weightlessness changes the cytoskeleton and extracellular matrix proteins in papillary thyroid carcinoma cells[J]. *Cell and Tissue Research,* 2006, **324**(2): 267-277

[67] ROMSWINKEL A, INFANGER M, DIETZ C, *et al.* The role of C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) in cell adherence and spheroid formation of human Ewing's sarcoma cells under simulated microgravity[J]. *International Journal of Molecular Sciences,* 2019, **20**(23): 6073

[68] STRUBE F, INFANGER M, WEHLAND M, *et al.* Alteration of cytoskeleton morphology and gene expression in human breast cancer cells under simulated microgravity[J]. *Cell Journal,* 2020, **22**(1): 106-114

[69] DIETZ C, INFANGER M, ROMSWINKEL A, *et al.* Apoptosis induction and alteration of cell adherence in human lung cancer cells under simulated microgravity[J]. *International Journal of Molecular Sciences,* 2019, **20**(14): 3601

[70] KOPP S, SLUMSTRUP L, CORYDON T J, *et al.* Identifications of novel mechanisms in breast cancer cells involving duct-like multicellular spheroid formation after exposure to the random positioning machine[J]. *Scientific Reports,* 2016, **6**: 26887

最新录用

[71] DITTRICH A, GRIMM D, SAHANA J, *et al.* Key proteins involved in spheroid formation and angiogenesis in endothelial cells after long-term exposure to simulated microgravity[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry,* 2018, **45**(2): 429-445

[72] SAHANA J, CORYDON T J, WEHLAND M, *et al.* Alterations of growth and focal adhesion molecules in human breast cancer cells exposed to the random positioning machine[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology,* 2021, **9**: 672098

[73] ALESHCHEVA G, BAUER J, HEMMERSBACH R, *et al.* Scaffold-free tissue formation under real and simulated microgravity conditions[J]. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology,* 2016, **119**(Suppl 3): 26-33

[74] GRIMM D, SCHULZ H, KRÜGER M, *et al.* The fight against cancer by microgravity: the multicellular spheroid as a metastasis model[J]. *International Journal of Molecular Sciences,* 2022, **23**(6): 3073

[75] MA C, DUAN X, LEI X. 3D cell culture model: from ground experiment to microgravity study[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology,* 2023, **11**: 1136583

[76] XIE J, MA C, WEI Y, *et al.* 3D culture and cryopreservation/thawing strategy of human induced pluripotent stem cells for spaceflight experiments[J]. *Life Sciences in Space Research,* 2026, **48**: 40-50

[77] BAGHOUM H, ALAHMED H, HACHIM M, *et al.* Simulated microgravity influences immunity-related biomarkers in lung cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences,* 2022, **24**(1): 155

最新录用

作者简介

李庆华，女，1983 年出生在河南省濮阳市，现为郑州大学生命科学学院高级实验师，硕士生导师，主要研究方向为食管癌发生机制，动物低氧生理学等。

E-mail：liqinghua@zzu.edu.cn



焦保卫，男，1977 年出生于河南省洛阳市，现为中国科学院昆明动物研究所二级研究员，博士生导师，主要研究方向为乳腺发育的表观遗传调控与乳腺癌发生机制等。

E-mail：jiaobaowei@mail.kiz.ac.cn



最新录用