

空间辐射对肠道菌群及其代谢产物和多系统疾病的影响*

吴竹君¹ 张昕¹ 庞玉笛¹ 邓玉林² 王志敏^{1,2}

1(北京理工大学前沿交叉科学研究院 北京 100081)

2(北京理工大学医学技术学院 北京 100081)

摘要 维持肠道菌群的稳态对保障人体健康具有重要意义。肠道菌群在调节机体功能方面发挥着关键作用,例如消化、新陈代谢、免疫及认知等,这些生理功能通常依赖于肠道菌群的多样性、菌群结构的稳定性与微生态的平衡性。在空间环境中,航天员会受到包括空间辐射在内的诸多特殊环境因素的影响。空间辐射会造成肠道菌群失衡及其代谢产物变化,使肠道屏障功能受损,进一步引起肠道、心血管、脑及肺等多系统病理损伤。本文分析了空间飞行或模拟空间辐射下肠道菌群稳态及其代谢产物的特征性变化,以及辐射效应下肠道菌群与肠道损伤及其他多系统疾病之间的相互影响,为研究空间辐射病理机制及辐射防护措施提供参考。

关键词 空间辐射, 肠道菌群, 代谢产物, 辐射损伤, 多系统疾病

中图分类号 V527

Space Radiation-induced Impacts on Gut Flora, Metabolites and Multisystem Diseases

WU Zhujun¹ ZHANG Xin¹ PANG Yudi¹

DENG Yulin² WANG Zhimin^{1,2}

1(Advanced Research Institute of Multidisciplinary Sciences, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)

2(School of Medical Technology, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)

Abstract Maintaining the homeostasis of gut flora is of great significance to protecting human health. Gut flora plays a key role in regulating body functions, such as digestion, metabolism, immunity, and cognition. These physiological functions often depend on the diversity of gut flora, the stability of the bacterial flora structure, and the balance of the microecology. In the outer space, astronauts face many special environmental factors including the space radiation. Space radiation can cause imbalance of gut flora and changes in metabolites, damaging the intestinal barrier function, and further lead to pathologi-

* 国家自然科学基金项目 (22207010), 北京理工大学青年教师学术启动计划项目 (XSQD-202222005) 和北京市科协青年人才托举工程项目共同资助

2023-11-12 收到原稿, 2024-01-10 收到修定稿

©The Author(s) 2024. This is an open access article under the CC-BY 4.0 License
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

cal injury to multiple systems such as the intestine, cardiovascular, brain, and lungs. This paper reviews the characteristic changes in gut flora homeostasis and its metabolites under space flight or simulated space radiation, as well as the interaction between gut flora and intestinal damage and other multi-system diseases under radiation effects. It is expected to provide a reference for the further study of the pathological mechanisms upon space radiation and radiation protection measures.

Key words Space radiation, Gut flora, Microbial metabolites, Radiation injuries, Multisystem diseases

0 引言

载人航天作为深空探测的一种重要方式引起广泛关注^[1,2]. 空间探索任务中, 航天员长期暴露于辐射、微重力等空间特殊环境中^[3,4], 会对机体造成显著的损伤效应, 包括肠道菌群失调^[5]、心血管^[6]和肌肉骨骼系统变化^[7]、神经系统损伤^[8]以及免疫功能紊乱^[9]等. 其中, 空间辐射效应造成的机体损伤是不容忽视的. 航天员长期生活在空间站内, 空间站所处的复杂辐射环境对航天员的身体健康造成极大的风险. 在航天飞行中空间辐射主要来自以下几方面^[10]: 太阳粒子事件 (Solar Particle Events, SPE), 银河宇宙辐射 (Galactic Cosmic Rays, GCR), 星体捕获辐射带 (Trapped Belt Radiation, TBR). 由于地球磁场与大气层的防护, 近地轨道辐射包括 GCR、偶发性高强度的 SPE、地磁捕获带辐射 (Trapped Radiation Particle, TRP) 和南大西洋异常区辐射带粒子 (South Atlantic Anomaly, SAA). GCR 主要由质子 (85%)、He 离子 (14%) 和高能重离子 (1%) 组成. SPE 是经日冕物质抛射和太阳耀斑产生的高通量带电粒子 (质子和 He 离子); TRP 为地球磁场捕获的高能电子和质子. 航天员所处的辐射环境主要集中在航天器内, 舱内辐射包含高能粒子和经航天器舱壁衰减后的次级粒子.

近年来已报道的研究在不同层面揭示了辐射对生物体的损伤途径^[11], 主要包括直接和间接作用两种方式. 直接作用: 高能粒子辐射可以直接破坏生物分子的结构, 例如导致 DNA 链断裂, 碱基交联及突变等; 作用于蛋白质使得肽链空间构象改变, 甚至造成蛋白质裂解而失去功能; 高能辐射还可以导致脂质类成分的过氧化和化学键断裂. 间接作用: 空间辐射与组织体中水及氧分子引发电离作用, 产生大量活性氧成分, 进而引起生物体的氧化应激, 不仅影响细胞的

正常代谢活动, 还会进一步造成炎症反应, 产生大量促炎细胞因子和趋化因子 (IL-6 和 TNF- α 等), 引发组织损伤和功能异常; 氧化应激及炎症损伤还可诱发旁效应^[12], 对非辐照区的正常细胞造成间接损伤并导致基因组紊乱、染色体重排等. 由此可知, 无论是直接还是间接效应, 空间辐射的生物学效应机制是多种途径作用的结果^[13].

长期暴露于辐射环境可能诱发肠道细菌稳态的改变. 肠道是人体生命活动的重要组成部分, 具有食物消化、营养吸收及生物拮抗等作用^[14]. 其中, 胃肠道中栖息着数百万亿的微生物菌群, 构成高度多样化的生态系统. 多项研究表明, 空间飞行期间的辐射会对肠道微生物群产生重大影响^[15], 这些共生微生物群的组成变化也会影响辐射诱导的疾病发生.

空间辐射导致肠道菌群失衡, 影响肠上皮稳态, 使肠道黏膜通透性增加、屏障功能受损. 肠道菌群参与机体的物质代谢、机体发育与免疫调节等过程. 空间辐射对肠道菌群及多系统疾病的影响如图 1 所示. 研究表明, 肠道微生物在人体健康中具有深远的作用^[15]. 近期, 关于微生物组如何使个体易感辐射损伤, 以及微生物组如何影响个体对辐射的整体反应, 已开展了多方面研究. 这里着重讨论空间辐射效应下, 肠道菌群的改变、其代谢产物的特征性变化及其与多系统疾病之间的关系, 为相关研究及应对措施提供新的思路.

1 空间辐射对肠道菌群的影响

肠道菌群及其代谢产物通过与宿主免疫、代谢、心血管功能和神经系统相互作用, 对哺乳动物健康产生重要影响^[16]. 特定的空间环境因素可能会改变人体的肠道菌群, 对航天员健康构成威胁, 特别是在国际空间站进行长期飞行任务期间. 研究表明, 长期空间

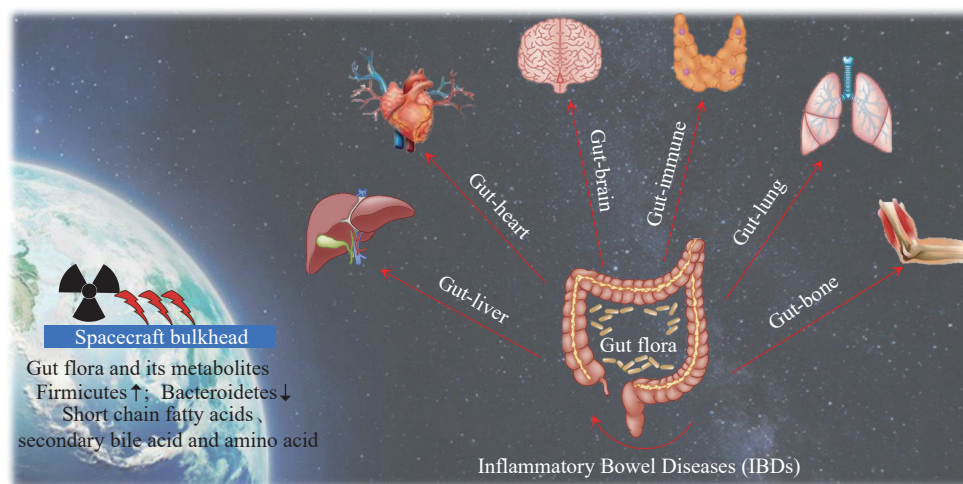


图 1 空间辐射对肠道菌群及其代谢产物和多系统疾病的影响

Fig. 1 Effects of space radiation gut flora, metabolites and multisystem diseases

飞行会影响肠道细菌生长特性,干扰肠道细菌正常代谢,导致肠道益生菌下降、侵袭性致病菌增加,最终菌群失调,引发肠道通透性增加和细菌移位,加剧肠道炎症反应的发生^[17-19]。鉴于胃肠道系统对辐射的敏感性,目前多项研究分别在人体或动物模型上开展了多层次的研究。

1.1 空间飞行对肠道菌群的影响

Voorhies 等^[20]发现,与在地面时相比,航天员在空间飞行期间的微生物补充受限,进而影响肠道细菌的稳定性。Voorhies 等^[21]进一步研究发现国际空间站任务期间和返回后,航天员的肠道微生物群多样性发生了变化。人体肠道细菌中厚壁菌和拟杆菌超过 90%^[22],二者比例是维持宿主体内平衡不可或缺的部分。厚壁菌属革兰氏阳性,通过短链脂肪酸合成参与宿主的新陈代谢和营养,调节饥饿感与饱腹感。而拟杆菌属革兰氏阴性,与免疫调节有关,其成分与细胞受体相互作用,并通过细胞因子的合成增强免疫反应^[23]。

美国国家航空航天局 (National Aeronautics and Space Administration, NASA) 开展的双胞胎实验研究从生化水平、免疫系统、代谢能力、微生物组、蛋白质组及生理学等方面研究了同卵双胞胎航天员 Mark 和 Scott 在空间与地球上的各项生理数据^[24]。其中对双胞胎肠道微生态的比对研究发现,Scott 的肠道菌群中,厚壁菌/拟杆菌比值出现了明显变化(厚壁菌增加、拟杆菌降低)。当 Scott 回到地球后,两种细菌数量之间的比例才逐渐恢复正常。随后,在 NASA 执行

任务期间,对国际空间站上的小鼠粪便样本和地球上的三个对照组进行比对分析,确定了肠道微生物组因空间飞行而发生的一些变化。这些与空间飞行相关的变化与同一动物肝脏中转录组的改变有关^[16]。在另一项研究中,对人在空间飞行前、飞行中和飞行后进行采样。结果表明在胃肠道中微生物的总体数量增加,但其多样性却下降。金黄色葡萄球菌(致病菌)的数量在空间飞行后大幅增加。此外,该研究发现金黄色葡萄球菌能够在航天员之间传播^[20]。此外,短期空间飞行也可能改变人类微生物群的组成^[25]。相关研究表明,航天员的肠道微生物群在空间飞行后会发生变化。但由于航天样本量少且空间环境复杂,目前关于空间辐射对肠道菌群影响的研究仍处于起步阶段,除空间飞行对航天员的真实样本研究外,主要是对地球上的啮齿动物进行模拟空间辐射研究。

1.2 地面模拟辐射对肠道菌群的影响

除了真实空间辐射环境对肠道细菌影响之外,目前大部分的研究主要是依靠地面模拟辐射进行研究的。Lam 等^[26]采用 10 Gy 和 18 Gy 辐射剂量对成年雄性 Wistar 大鼠进行单次或多次全身照射实验。结果显示 47 个梭菌科成员的 16S rRNA 水平下降,98 个梭菌科和消化链球菌科的水平保持不变,12 个拟杆菌科、乳酸杆菌科和链球菌科的水平在辐射暴露后升高。Kim 等^[27]对小鼠 γ 射线照射后的大肠和小肠菌群进行了表征,发现照射后肠道菌群的丰度和多样性发生明显改变。在门水平上,辐射导致大肠和小肠中的厚壁菌门和放线菌减少,而辐射增加了大肠中

拟杆菌和小肠中变形杆菌的数量。此外,在属水平上,目前关注辐射对大肠和小肠微生物群落中几个属的影响。小肠中含量最丰富的细菌属是苏黎世杆菌和棒状杆菌,该器官的亚类是另枝菌属。一般来说,在属水平上,小肠的细菌多样性远小于大肠。在大肠中,辐射增加了另枝菌、乳杆菌和阿克曼氏菌的比例,但是巴恩斯氏菌、普氏菌、拟杆菌与振荡杆菌等菌群的比例降低。此外,在小肠中,辐射导致苏黎世杆菌、棒状杆菌、另枝菌、乳杆菌和肠鼠杆菌 5 个属发生显著变化。其中,棒状杆菌丰度的增加和另枝菌丰度的降低最为明显。Goudarzi 等^[28]对被 X 射线照射的小鼠粪便进行分析。16S rRNA 测序结果显示,照射后肠道菌群变化显著。经 5 Gy 和 12 Gy 剂量的 X 射线照射后,乳杆菌科和葡萄球菌中常见细菌的丰度增加,而瘤胃球菌科和梭状芽孢杆菌科细菌丰度下降。Liu 等^[29]研究和比较了暴露于低剂量电离辐射中 (Low-Dose Radiation, LDR) 的小鼠肠道菌群组成。利用雄性 BALB/c 小鼠暴露于低剂量⁶⁰Co 辐照前后收集的辐射后粪便样品,进行 16S rRNA 基因序列扩增子的高通量测序。有研究观察到暴露于 LDR 的小鼠肠道菌群组成的实质性变化,包括 α 和 β 多样性,与没有辐射的对照组进行对比研究后发现,辐射后梭状芽孢杆菌、幽门螺杆菌和颤杆菌的丰度以时间依赖性方式增加,而拟杆菌和巴恩斯氏菌的丰度显示出时间依赖性下降。

2018 年的一项研究表明^[30],生活在切尔诺贝利核辐射污染环境下的田鼠,其肠道菌群组成发生了明显变化,未污染区域田鼠的厚壁菌/拟杆菌比值低于 0.9,而核污染区的田鼠厚壁菌显著增加,厚壁菌/拟杆菌比值为 1.7,此外菌群功能也发生了改变。

Nam 等^[31]分析了经盆腔放疗后妇科癌症患者肠道菌群的整体组成和变化。结果表明,癌症患者的肠道微生物组成与健康人有显著差异。放射治疗导致肠道菌群的数量和丰度显著减少。特别是在放射治疗后,厚壁菌门的数量减少,梭杆菌的数量增加。不同的物种具有不同的放射敏感性。Carbonero 等^[32]研究了哥廷根迷你猪 (Göttingen Minipigs, GMP) 和恒河猴在急性辐射综合征中的肠道菌群变化,发现尽管 GMP 和恒河猴具有不同的肠道菌群分布,但辐射在门水平上具有相似的效果,导致两种模型中拟杆菌减少和厚壁菌增加。辐照显著降低了主要拟杆菌属

(GMP 的拟杆菌、恒河猴的普雷沃氏菌) 的丰度。此外,肠道菌群的这些变化伴随着多种代谢物丰度的变化^[29]。

作为空间辐射的主要组成部分,质子辐射对生物体肠道微生物群的影响一直未得到证实。为解决这一问题,中国原子能科学研究院等团队^[33]利用 100 MeV 强流质子回旋加速器的中能质子辐射生物实验平台,对雄性 BALB/c 和 C57 BL/6 J 小鼠进行高剂量 (5 Gy) 辐照,收集受辐照小鼠的粪便样本,并对其进行 16S rRNA 扩增和非靶向代谢组学分析。研究结果表明,高剂量辐照后的小鼠肠道微生物组成发生了实质性变化。Raber 等^[34]收集经 6 束放射源 (质子、⁴He 离子、¹⁶O 离子、²⁸Si 离子、⁴⁸Ti 离子和 ⁵⁶Fe 离子) 照射的小鼠粪便,进行 16S rRNA 基因序列扩增子的高通量测序。结果表明,辐射剂量对肠道微生物组的组成有很大影响,但这种影响因性别而有所不同。此外,中子辐照对肠道细菌的影响还有待进一步研究。总而言之,空间飞行和地面模拟辐射均会导致肠道菌群失调,从而对肠道细菌的多样性和丰富度产生负面影响,可能导致有害微生物群 (变形杆菌和梭杆菌) 富集,并减少有益菌群 (粪杆菌和双歧杆菌)^[35,36],其他相关辐射对肠道菌群变化的影响列于表 1。

2 空间辐射对肠道细菌代谢产物的影响

肠道菌群在调节肠道稳态功能方面已得到广泛认可,其主要通过代谢物与宿主相互作用,因此肠道微生物群的生态失调会导致肠道代谢紊乱。辐射会造成肠道菌群代谢物变化,表现出显著差异的代谢产物主要涉及短链脂肪酸 (Short Chain Fatty Acids, SCFAs)、次级胆汁酸与氨基酸等^[41]。NASA 双胞胎实验^[24]对 Mark(地面对照)与 Scott(空间飞行)的粪便进行代谢物分析,结果显示 Scott 的肠道菌群代谢物 (次级胆汁酸、吲哚衍生物、苯基类衍生物等) 发生显著变化,其代谢物的变化情况及代谢物功能见表 2。

短链脂肪酸是肠道中最丰富的微生物代谢物之一^[45],也是人类与其细菌共生体之间相互关系的典型代表^[46],常见的产生 SCFAs 的肠道菌群主要是厌氧菌,包括拟杆菌、双歧杆菌、梭状芽孢杆菌、链球菌等^[47]。短链脂肪酸可穿过肠上皮,直接影响黏膜免疫

表 1 辐射对肠道菌群变化的影响
Table 1 Effects of radiation on gut flora

物种	辐射类型	辐射后肠道菌群变化	文献
人	未知	拟杆菌↑变形杆菌↑, 厚壁菌↓	[37]
人	未知	厚壁菌/拟杆菌比例↓	[38]
人	未知	厚壁菌↓, 梭杆菌↑	[31]
人	未知	梭杆菌、玫瑰杆菌和裂头杆菌↑	[39]
GMP、中国恒河猴	高能电子束	拟杆菌和变形杆菌↓, GMP的厚壁菌门↑	[32,40]
Wistar 大鼠	X射线	拟杆菌科、乳酸杆菌科和链球菌科↑, 梭状芽孢杆菌↓	[26]
BALB/c 小鼠	Co ⁶⁰	梭杆菌↑, 拟杆菌↓	[29]
C57 BL/6小鼠	Co ⁶⁰	拟杆菌、厚壁菌↑, 厚壁菌门、放线菌门↓	[27]
C57 BL/6 J 小鼠	X射线	厚壁菌、乳酸杆菌科、葡萄球菌中的常见细菌↑, 厚壁菌、乳酸杆菌科、葡萄球菌中的常见细菌↓	[28]
河堤田鼠	放射性核素	拟杆菌↑	[30]

表 2 辐射对肠道菌群代谢产物的影响
Table 2 Effects of radiation on gut microbial metabolites

代谢物及其变化	辐射类型	功能	文献
吡啶-3-丙酸↓ 吡啶乳酸↓ 3-硫酸吡啶酚↑	空间辐射	促进黏蛋白表达, 增强肠道黏液层功能; 促进神经再生和修复 抗氧化活性, 促进肠上皮细胞紧密连接 抑制肠上皮细胞紧密连接, 引发线粒体自噬, 导致动脉粥样硬化, 损伤肾脏	[24]
硫代石胆酰甘氨酸↓ 硫酸苯酯、 硫酸对甲酚、 对甲酚葡萄糖苷酸↑		说明菌群紊乱 肠源性尿毒症毒素, 损伤肾脏	
组氨酸丙酸咪唑↓	γ射线	在质子缓冲、金属离子螯合、去除活性氧和氮物质以及 红细胞生成和组胺能系统中具有独特的作用	[42]
衍生吡啶-3-丙酸↓	γ射线	较低的系统炎症水平、恢复造血器官、缓解性骨髓抑制、 胃肠功能改善以及照射后的上皮完整性	[43]
短链脂肪酸↓	铯-137	促进癌症细胞凋亡, 抗炎等	[44]

应答^[48], 其具体作用包括: 抑制革兰氏阴性病原体生长, 促进癌症细胞凋亡, 抗炎等^[49]. 短链脂肪酸主要包括乙酸/丙酸/丁酸/异丁酸盐、异戊酸酯和 2-甲基丁酸酯^[50,51]. 特别是, 醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐彼此保持固定比例, 约占肠道中人类短链脂肪酸总量的 86%^[50]. 前期研究表明^[38,52,53], 放疗后产生 SCFAs 的细菌水平在肠炎患者肠道中较低, 在这些患者的粪便样本中经常发现短链脂肪酸浓度降低. 同样, 在动物实验中也发现, 辐射后短链脂肪酸在肠道中的含量显著降低^[27]. 短链脂肪酸对肠道微生物生态失调具有拮抗作用, 造成肠道中有益细菌数量增加和致病细菌数量的减少. 研究还揭示, 短链脂肪酸对辐射造成的肠道损

伤有保护作用^[36]. 因此, 短链脂肪酸是恢复肠道稳态和受损肠黏膜的候选者.

次级胆汁酸由肝脏分泌的胆汁酸经肠道细菌 (拟杆菌属、真杆菌属和梭菌属等) 转化生成. 次级胆汁酸与活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 和活性氮 (Reactive Nitrogen Species, RNS) 的产生密切相关, ROS/RNS 会导致 DNA 损伤. 其次, 次级胆汁酸具有更高的疏水性, 可破坏细胞膜, 其可能通过激活膜相关蛋白 (例如 NAD(P)H 氧化酶和磷脂酶 A2) 产生活性氧, 但也可能涉及其他机制^[54]. 研究表明辐射影响肠道内胆汁酸水平^[41]. 空间辐射下肠道菌群失调引发肠道次级胆汁酸水平降低, 进而加重肠道炎症. Wang

等^[55]发现,辐射后大鼠可发生胆汁酸吸收不良,从而引发腹泻。

芳香族氨基酸(酪氨酸、苯丙氨酸和色氨酸)是指分子结构中带有苯环结构的氨基酸。肠道微生物组将芳香族氨基酸转化为一系列信号代谢物,这些代谢物会影响宿主以及微生物组,并与炎症以及ROS产生相关^[49]。微生物的芳香族氨基酸代谢物能够调节肠上皮细胞稳态。大量研究报道了色氨酸吲哚类代谢物对肠道功能的调节作用^[56-58]。电离辐射还会影响小鼠肠道的微生物代谢,并且代谢产物进入肝脏后,其浓度的变化可作为辐射损伤的血浆标记。

Xin等^[59]综述了辐射会破坏肠道屏障并引起肠道损伤,同时导致肠道菌群失衡,包括有益细菌数量及其代谢物的减少和辐射诱发肠道损伤有害细菌数量的增加。Yu等^[60]分析了电离辐射引发肠道菌群失调,影响肠道微生物组及其代谢物的结构组成、功能和种类,这进一步加剧了辐射诱导的肠道损伤及促炎免疫反应。以上研究充分表明,辐射效应会造成肠道细菌稳态的失衡,引起相关代谢产物的变化,进而诱发各种疾病的发生和发展。

3 空间辐射影响肠道菌群与多系统疾病的关系

肠道微生物通过调节宿主的免疫力在维持宿主的生理功能方面发挥着重要作用。例如,改变肠道菌群的组成,进而对宿主的新陈代谢产生影响。此外,最近的研究证明,肠道菌群产生的代谢物,其中一部分被吸收到体循环中,并具有生物活性,而另一部分则被宿主酶进一步代谢,然后作为微生物对宿主影响的介质^[61]。因此,肠道菌群可通过代谢依赖性途径与远端器官进行交流^[62]。多项研究结果表明,微生物组可以预防代谢疾病、炎症性肠病和过敏性疾病等;而肠道生态失调可能反过来导致疾病发展并影响免疫系统。空间飞行对航天员肠道微生物组的组成具有显著影响,空间环境会给执行空间任务的航天员带来过多的应激反应^[1-4]。这些应激会影响肠道微生物组成及代谢,并可能对航天员的健康产生负面影响。前文综述了空间辐射对肠道菌群的影响,接下来将进一步分析肠道菌群变化如何影响肠屏障功能导致肠道疾病,以及肠道细菌如何与多系统疾病的发生产生联系,以

期为相关研究及航天员的在轨健康防护提供科学依据。

3.1 消化系统

辐射引起的肠道损伤越来越受到关注,原因主要在于肠道对电离辐射极其敏感。迄今,对于由辐射诱发的肠道损伤机制有多种解释(见图2),包括肠上皮损伤及其微血管变化、免疫机制、神经免疫互作、肠道菌群改变等^[63]。多项研究结果表明,辐射会诱发肠道菌群(动物、人类)的重大变化,肠道细菌多样性的下降始终与辐射引起的肠道损伤有关^[64,65]。在辐射诱导的肠道损伤中,肠道菌群及其代谢产物发挥着重要作用。前期一项“航天员微生物组项目”研究航天员的微生物组,目的是确定空间飞行期间的微生物组变化^[20]。发现长时间暴露于辐射可能导致肠道菌群组成的极大改变,随之引发肠道稳态的失衡。研究空间飞行对航天员肠道微生物组及航天员健康的影响。相关数据表明航天员的微生物组成多样性降低^[21]。其中,粪杆菌增加,这有益于丁酸盐的生产;而与慢性肠道炎症有关的毛螺旋菌属增加。此外,观察到与抗炎特性相关的阿克曼氏菌属的数量减少。Crawford等^[66]利用 γ 射线研究了辐照无菌小鼠,结果表明肠道微生物群与放射性肠炎之间存在联系。大量证据表明,肠道菌群的多样性和短链脂肪酸浓度都在辐射引起的肠道损伤中显示出降低趋势^[67]。

研究表明,辐射可以通过直接和间接损伤诱发炎症因子水平增加,导致肠上皮细胞凋亡^[68],从而破坏肠道的物理屏障。此外,辐射会导致黏液表达减少。Starzewski等^[69]评估了68例接受术前放疗的直肠癌患者的肠道改变,发现黏液分泌减少十分普遍。黏液介质水平显著降低表明化学屏障受到严重损害,导

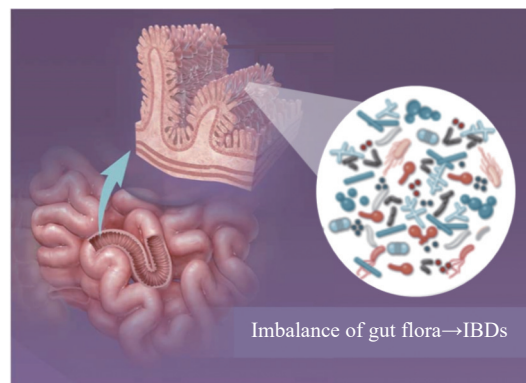


图2 肠道菌群与消化系统

Fig. 2 Gut flora and digestive system

致肠道通透性、细菌易位和炎症反应增加。辐射会影响肠道中免疫细胞的极化状态, 引发长期炎症反应, 最终发展为长期慢性放射性肠炎。研究发现利用伽马辐射对大鼠的结肠和直肠进行分次照射会导致Th1/Th2免疫反应模式的破坏, 这种模式在照射停止后持续至少6个月^[70]。炎症巨噬细胞(M1型)水平明显升高, 长时间积聚在受损肠道附近并使其难以修复, 通常是由辐射引起的^[71]。此外, 肥大细胞活化是一个重要因素。照射引起溃疡组织周围的肥大细胞增殖以及出现发炎的黏膜和黏膜下层, 导致结肠壁的永久性炎症^[72]。

3.2 中枢神经系统

肠道菌群通过肠-脑轴以多种方式与神经系统双向相互作用, 造成神经免疫炎症反应、肠黏膜破坏和血脑屏障功能障碍, 直接刺激肠神经、神经内分泌下丘脑-垂体-肾上腺轴, 引起神经系统疾病; 或者通过肠道免疫系统引发中枢疾病。空间辐射应激会导致神经-内分泌-免疫调节网络功能紊乱, 导致菌-肠-脑轴交互调控受阻, 例如机体内肠道微生物平衡被打破, 消化道黏膜屏障破坏, 微生物炎性代谢物大量进入循环系统, 引起中枢免疫反应。

肠道微生物组及其代谢物会直接刺激肠道免疫系统并产生干扰素, 进而影响大脑的免疫反应^[73]。研究表明, 无菌小鼠相比无特定病原体小鼠表现出更多的探索冒险行为及运动, 这可以通过细菌定植来正常化^[74]。此外, 健康的肠道微生物群可能会改变一些病理环境, 如抑郁症和神经退行性疾病, 这些疾病会影响肠道系统^[75,76]。鉴于辐射暴露会损害记忆和认知能力, 研究假设这种影响是由于肠道生态失调, 肠道微生物群-大脑通过微生物代谢物的交流改变或大脑中神经元信号系统失调造成。Song等^[77]研究模拟了空间型辐射(⁶⁰Co- γ 射线照射)对学习记忆、空间辨别、肠道微生物群落、结肠病理学和蛋白表达等的影响。结果表明模拟空间辐射诱导的记忆和认知障碍可通过神经递质与肠道微生物群联系起来, 这被认为是理解肠道微生物群-大脑关系的有效方法。

肠道细菌及其代谢物会刺激肠道神经系统。此外, 肠道细菌和代谢物可能会影响控制循环系统稳态的组织和器官的功能, 如血管壁、血细胞和心脏^[76]。

3.3 心血管系统

心血管疾病包括心肌梗死、心肌炎、中风、冠状

动脉疾病、慢性肉芽肿性疾病、动脉粥样硬化性心血管疾病等, 被视为全球严重的健康问题^[78]。值得一提的是, 除了非传染性原因外, 已知系列细菌、真菌、寄生虫和病毒会导致不同类型的心脏并发症^[79,80]。在引起心脏病的微生物中, 肠道微生物的多方面生物网络引起了广泛的关注。

拟杆菌、梭杆菌、变形杆菌、双歧杆菌、粪杆菌、厚壁菌、放线菌、疣状微生物、特内菌纲、螺旋体、蓝藻、瘤胃球菌和普雷沃氏菌等微生物也可能与心血管疾病相关^[81,82]。Jie等^[83]对比健康人群与动脉粥样硬化患者的肠道菌群后发现, 来自动脉粥样硬化个体肠道微生物组的样本偏离健康状态, 肠杆菌科和链球菌属数量增加。长期以来, 心力衰竭与肠屏障功能受损有关, 导致肠道生态失调和细菌易位^[84]。Zhao等^[85]观察后认为厚壁菌急剧减少可能与心脏毒性有关。

肠道微生物群可以机械地影响宿主脂质水平, 从而导致血脂异常^[62]。Yang等^[86]观察到, 在高血压动物中, 其肠道菌群的丰富度、多样性以及均匀度均有所下降, 厚壁菌与拟杆菌的比值相比正常组呈上升趋势。Ley等^[45]研究表明厚壁菌/拟杆菌的较高比例与2型糖尿病相关。其他研究也发现2型糖尿病与产生丁酸盐的细菌丰度降低和乳酸杆菌属丰度增加有关^[87]。除了肠道菌群组成的改变, 肠道菌群的代谢产物也是心血管疾病发展的重要因素。短链脂肪酸作为肠道菌群的重要代谢产物, 已被证明对血压具有调节作用^[88]。由肠道菌群产生的次级胆汁酸被证明可通过FXR和GPR131调节机体多器官脂质代谢和葡萄糖代谢^[78]。辐射环境对血管生理学和肠道微生物组的组成均有影响, 这是由于空间环境中各种因素的影响, 特别是长期空间飞行任务中, 辐射可能导致肠道菌群及其代谢变化, 进而导致心血管疾病的产生或者加重其风险。

3.4 其他系统

空间辐射还被证明会影响免疫反应。这些免疫反应主要是由细胞介导的, 包括白细胞增殖及白细胞亚群分布、细胞因子水平的改变等。空间辐射、模拟空间辐射, 尤其是放疗等作用都具有强大的免疫调节作用^[89]。肠道菌群在调节肠道免疫系统方面也起着关键作用。在空间飞行中, 人类肠道菌群会改变并可能导致胃肠道和其他多种系统的疾病^[20]。

有研究表明肠道微生物组与心肺系统之间存在

关联. 肠道微生物群衍生的代谢物在肺损伤和康复过程中起着重要作用. 例如, 醋酸盐可抑制支气管肺发育不良新生小鼠 NLRP3 炎症小体的活化, 并保护肺损伤^[90]; L-酪氨酸途径是一种由肠道微生物产生的代谢物, 可影响远端的气道上皮, 减少过敏性气道反应^[91]. 藻蓝蛋白是从蓝藻中分离出的一种光捕获色素蛋白, 可调节辐射引起的小鼠肺和肠道菌群紊乱, 减少辐射诱导的肺部炎症和纤维化^[92].

空间飞行和地面模拟辐射均可使肠道菌群代谢产物的水平紊乱. 研究表明肠道菌群代谢物对机体健康具有系统调控作用. 肠道菌群的变化与肝脏、骨骼、肌肉系统的疾病有关联, 辐射效应下肠道菌群的改变对肝脏、骨骼、肌肉系统疾病具有重要影响.

4 结论与展望

随着航天技术的不断发展, 人类探索宇宙的梦想正逐步成为现实. 载人航天任务成功实施的关键是保障航天员在复杂空间环境下的生命健康和安全. 因此, 迫切需要深入研究包括空间辐射在内的特殊环境条件对人类健康的影响. 已有的空间飞行和地球模拟实验研究结果表明, 辐射可诱导肠道菌群稳态失调, 但是相关分子机制研究仍有待深入开展. 关于空间辐射环境对人体肠道菌群影响的研究目前仍处于起步阶段. 当前数据主要依赖于参与真实空间飞行的少数航天员或模拟空间辐射的啮齿动物模型. 对航天生物医学领域的研究迫切需要以人体为基础进行研究, 重点是空间辐射对肠道菌群的影响, 其与相关疾病的关系以及相应的预防和干预措施. 在深入了解空间环境导致菌群代谢物变化的基础上, 才能够提出预防性措施, 包括研发药物、补充益生元和益生菌等维持航天员肠道菌群平衡的辐射防护手段. 因此, 发展肠道菌群实时监测的新技术, 精确分析空间辐射环境下肠道菌群的时空动态变化, 将极大地推动当前研究领域的进展. 在此基础上, 进一步探索空间辐射环境对人类健康的影响机制, 并有针对性地提出有效防护策略, 从而保障航天员的生命安全, 推动载人航天事业发展.

参考文献

- [1] WU Ji. Deep space exploration: status, expectation and suggestion[J]. *Science Technology Review*, 2021, **39**(3): 80-87 (吴季. 深空探测的现状、展望与建议 [J]. 科技导报, 2021, **39**(3): 80-87)
- [2] ZHANG Yingyi, ZHANG Wei. Analysis of the status and development trend of manned deep space exploration[J]. *Aerospace China*, 2019(11): 54-59 (张颖一, 张伟. 国外载人深空探测现状及发展趋势分析 [J]. 中国航天, 2019(11): 54-59)
- [3] GRIGORIEV A I, KOZLOVSKAYA I B, POTAPOV A N. Goals of biomedical support of a mission to mars and possible approaches to achieving them[J]. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 2002, **73**(4): 379-384
- [4] SETLOW R B. The hazards of space travel[J]. *EMBO Reports*, 2003, **4**(11): 1013-1016
- [5] TESEI D, JEW CZYNKO A, LYNCH A M, *et al.* Understanding the complexities and changes of the astronaut microbiome for successful long-duration space missions[J]. *Life*, 2022, **12**(4): 495
- [6] DEMONTIS G C, GERMANI M M, CAIANI E G, *et al.* Human pathophysiological adaptations to the space environment[J]. *Frontiers in Physiology*, 2017, **8**: 547
- [7] GRIMM D, GROSSE J, WEHLAND M, *et al.* The impact of microgravity on bone in humans[J]. *Bone*, 2016, **87**: 44-56
- [8] KOKHAN V S, MATVEEVA M I, MUKHAMETOV A, *et al.* Risk of defeats in the central nervous system during deep space missions[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2016, **71**: 621-632
- [9] BEVELACQUA J J, MORTAZAVI S M J. Commentary: immune system dysregulation during spaceflight: potential countermeasures for deep space exploration missions[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, **9**: 2024
- [10] BENTON E R, BENTON E V. Space radiation dosimetry in low-earth orbit and beyond[J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2001, **184**(1/2): 255-294
- [11] ARENA C, DE MICCO V, MACAEVA E, *et al.* Space radiation effects on plant and mammalian cells[J]. *Acta Astronautica*, 2014, **104**(1): 419-431
- [12] ZHANG Chaoning, LI Jintian, LIU Yongqi. Advances in research of radiation induced bystander effect and its mechanism[J]. *Radiation Protection Bulletin*, 2015, **35**(3): 19-24 (张朝宁, 李金田, 刘永琦. 辐射旁效应及其机制研究进展 [J]. 辐射防护通讯, 2015, **35**(3): 19-24)
- [13] YATAGAI F, ISHIOKA N. Are biological effects of space radiation really altered under the microgravity environment?[J]. *Life Sciences in Space Research*, 2014, **3**: 76-89
- [14] XU Chou, HE Ping, LIU Changting. Effects of space environment on intestinal flora[J]. *Space Medicine & Medical Engineering*, 2016, **29**(4): 297-300 (徐绸, 何平, 刘长庭. 空间环境对肠道菌群的影响 [J]. 航天医学与医学工程, 2016, **29**(4): 297-300)
- [15] SIDDIQUI R, AKBAR N, KHAN N A. Gut microbiome and human health under the space environment[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2021, **130**(1): 14-24

- [16] JIANG P, GREEN S J, CHLIPALA G E, *et al.* Reproducible changes in the gut microbiome suggest a shift in microbial and host metabolism during spaceflight[J]. *Microbiome*, 2019, **7**(1): 113
- [17] KING S J, MCCOLE D F. Epithelial-microbial diplomacy: escalating border tensions drive inflammation in inflammatory bowel disease[J]. *Intestinal Research*, 2019, **17**(2): 177-191
- [18] YANG J Q, JIANG N, LI Z P, *et al.* The effects of microgravity on the digestive system and the new insights it brings to the life sciences[J]. *Life Sciences in Space Research*, 2020, **27**: 74-82
- [19] LI Y J, LIU S, LIU H Y, *et al.* Dragon's blood regulates Rac1-WAVE2-Arp2/3 signaling pathway to protect rat intestinal epithelial barrier dysfunction induced by simulated microgravity[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, **22**(5): 2722
- [20] VOORHIES A A, LORENZI H A. The challenge of maintaining a healthy microbiome during long-duration space missions[J]. *Frontiers in Astronomy and Space Sciences*, 2016, **3**: 23
- [21] VOORHIES A A, MARK OTT C, MEHTA S, *et al.* Study of the impact of long-duration space missions at the international space station on the astronaut microbiome[J]. *Scientific Reports*, 2019, **9**: 9911
- [22] SHREINER A B, KAO J Y, YOUNG V B. The gut microbiome in health and in disease[J]. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2015, **31**(1): 69-75
- [23] STOJANOV S, BERLEC A, ŠTRUKELJ B. The influence of probiotics on the firmicutes/bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease[J]. *Microorganisms*, 2020, **8**(11): 1715
- [24] GARRETT-BAKELMAN F E, DARSHI M, GREEN S J, *et al.* The NASA twins study: a multidimensional analysis of a year-long human spaceflight[J]. *Science*, 2019, **364** (6436): eaau8650
- [25] SAEI A A, BARZEGARI A. The microbiome: the forgotten organ of the astronaut's body - probiotics beyond terrestrial limits[J]. *Future Microbiology*, 2012, **7**(9): 1037-1046
- [26] LAM V, MOULDER J E, SALZMAN N H, *et al.* Intestinal microbiota as novel biomarkers of prior radiation exposure[J]. *Radiation Research*, 2012, **177**(5): 573-583
- [27] KIM Y S, KIM J, PARK S J. High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of mouse intestinal microbiota after radiotherapy[J]. *Anaerobe*, 2015, **33**: 1-7
- [28] GOUDARZI M, MAK T D, JACOBS J P, *et al.* An integrated multi-omic approach to assess radiation injury on the host-microbiome axis[J]. *Radiation Research*, 2016, **186**(3): 219-234
- [29] LIU X D, ZHOU Y, WANG S Z, *et al.* Impact of low-dose ionizing radiation on the composition of the gut microbiota of mice[J]. *Toxicological Sciences*, 2019, **171**(1): 258-268
- [30] LAVRINIENKO A, MAPPES T, TUKALENKO E, *et al.* Environmental radiation alters the gut microbiome of the bank vole *Myodes glareolus*[J]. *The ISME Journal*, 2018, **12**(11): 2801-2806
- [31] NAM Y D, KIM H J, SEO J G, *et al.* Impact of pelvic radiotherapy on gut microbiota of gynecological cancer patients revealed by massive pyrosequencing[J]. *Plos One*, 2013, **8**(12): e82659
- [32] CARBONERO F, MAYTA A, BOLEA M, *et al.* Specific members of the gut microbiota are reliable biomarkers of irradiation intensity and lethality in large animal models of human health[J]. *Radiation Research*, 2019, **191**(1): 107-121
- [33] LI Y C, SUI L, ZHAO H L, *et al.* Differences in the establishment of gut microbiota and metabolome characteristics between BALB/c and C57BL/6J mice after proton irradiation[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, **13**: 874702
- [34] RABER J, FUENTES ANAYA A, TORRES E R S, *et al.* Effects of six sequential charged particle beams on behavioral and cognitive performance in B6D2F1 female and male mice[J]. *Frontiers in Physiology*, 2020, **11**: 959
- [35] FERNANDES A, OLIVEIRA A, GUEDES C, *et al.* Effect of radium-223 on the gut microbiota of prostate cancer patients: a pilot case series study[J]. *Current Issues in Molecular Biology*, 2022, **44**(10): 4950-4959
- [36] LI Y Y, ZHANG Y M, WEI K X, *et al.* Review: effect of gut microbiota and its metabolite SCFAs on radiation-induced intestinal injury[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, **11**: 577236
- [37] WANG Z Q, WANG Q X, WANG X, *et al.* Gut microbial dysbiosis is associated with development and progression of radiation enteritis during pelvic radiotherapy[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, **23**(5): 3747-3756
- [38] WANG A P, LING Z X, YANG Z X, *et al.* Gut microbial dysbiosis may predict diarrhea and fatigue in patients undergoing pelvic cancer radiotherapy: a pilot study[J]. *PLoS One*, 2015, **10**(5): e0126312
- [39] FERREIRA M R, ANDREYEV H J N, MOHAMMED K, *et al.* Microbiota- and Radiotherapy-induced gastrointestinal Side-effects (MARS) study: a large pilot study of the microbiome in acute and late-radiation enteropathy[J]. *Clinical Cancer Research*, 2019, **25**(21): 6487-6500
- [40] CARBONERO F, MAYTA-APAIZA A C, YU J Z, *et al.* A comparative analysis of gut microbiota disturbances in the gottingen minipig and rhesus macaque models of acute radiation syndrome following bioequivalent radiation exposures[J]. *Radiation and Environmental Biophysics*, 2018, **57**(4): 419-426
- [41] ZHENG Ying, YIN Xiangchang, ZHAO Yang, *et al.* Effects of ionizing radiation on gut microbiota and radioprotection based on gut microbiota[J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2020, **34**(7): 549-558 (郑颖, 殷祥昶, 赵阳, 等. 电离辐射对肠道菌群的影响及基于菌群调节的辐射防护研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, **34**(7): 549-558)
- [42] CHEN Z Y, WANG B, DONG J L, *et al.* Gut microbiota-

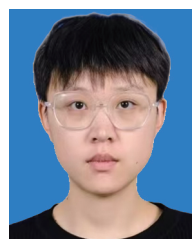
- derived L-histidine/imidazole propionate axis fights against the radiation-induced cardiopulmonary injury[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, **22**(21): 11436
- [43] XIAO H W, CUI M, LI Y, *et al.* Gut microbiota-derived indole 3-propionic acid protects against radiation toxicity via retaining Acyl-CoA-binding protein[J]. *Microbiome*, 2020, **8**(1): 69
- [44] MORGAN J L L, RITCHIE L E, CRUCIAN B E, *et al.* Increased dietary iron and radiation in rats promote oxidative stress, induce localized and systemic immune system responses, and alter colon mucosal environment[J]. *The FASEB Journal*, 2014, **28**(3): 1486-1498
- [45] LEY R E, TURNBAUGH P J, KLEIN S, *et al.* Microbial ecology - human gut microbes associated with obesity[J]. *Nature*, 2006, **444**(7122): 1022-1023
- [46] GENTILE C L, WEIR T L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health[J]. *Science*, 2018, **362**(6416): 776-780
- [47] MARCHESI J R, ADAMS D H, FAVA F, *et al.* The gut microbiota and host health: a new clinical frontier[J]. *Gut*, 2016, **65**(2): 330-339
- [48] KOH A, DE VADDER F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, *et al.* From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. *Cell*, 2016, **165**(6): 1332-1345
- [49] LOUIS P, HOLD G L, FLINT H J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2014, **12**(10): 661-672
- [50] CUMMINGS J H, POMARE E W, BRANCH W J, *et al.* Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood[J]. *Gut*, 1987, **28**(10): 1221-1227
- [51] SMITH E A, MACFARLANE G T. Dissimilatory amino acid metabolism in human colonic bacteria[J]. *Anaerobe*, 1997, **3**(5): 327-337
- [52] TIAN T, ZHAO Y Z, YANG Y, *et al.* The protective role of short-chain fatty acids acting as signal molecules in chemotherapy- or radiation-induced intestinal inflammation[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2020, **10**(11): 3508-3531
- [53] MONTASSIER E, GASTINNE T, VANGAY P, *et al.* Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2015, **42**(5): 515-528
- [54] MÁJER F, SHARMA R, MULLINS C, *et al.* New highly toxic bile acids derived from deoxycholic acid, chenodeoxycholic acid and lithocholic acid[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2014, **22**(1): 256-268
- [55] WANG L N, ZHOU Y, WANG X H, *et al.* Mechanism of asbt (*Slc10a2*)-related bile acid malabsorption in diarrhea after pelvic radiation[J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2020, **96**(4): 510-519
- [56] LAURSEN M F, SAKANAKA M, VON BURG N, *et al.* *Bifidobacterium* species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut[J]. *Nature Microbiology*, 2021, **6**(11): 1367-1382
- [57] LEVI I, GUREVICH M, PERLMAN G, *et al.* Potential role of indolelactate and butyrate in multiple sclerosis revealed by integrated microbiome-metabolome analysis[J]. *Cell Reports Medicine*, 2021, **2**(4): 100246
- [58] AGUS A, PLANCHAIS J, SOKOL H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Host & Microbe*, 2018, **23**(6): 716-724
- [59] XIN J Y, WANG J, DING Q Q, *et al.* Potential role of gut microbiota and its metabolites in radiation-induced intestinal damage[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2022, **248**: 114341
- [60] YU Y Q, LIN X, FENG F Y, *et al.* Gut microbiota and ionizing radiation-induced damage: is there a link?[J]. *Environmental Research*, 2023, **229**: 115947
- [61] WANG Z N, KLIPFELL E, BENNETT B J, *et al.* Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, **472**(7341): 57-63
- [62] TANG W H W, KITAI T, HAZEN S L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease[J]. *Circulation Research*, 2017, **120**(7): 1183-1196
- [63] HAUER-JENSEN M, DENHAM J W, ANDREYEV H J N. Radiation enteropathy-pathogenesis, treatment and prevention[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2014, **11**(8): 470-479
- [64] MOSCA A, LECLERC M, HUGOT J P. Gut microbiota diversity and human diseases: should we reintroduce key predators in our ecosystem[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, **7**: 455
- [65] CUI M, XIAO H W, LI Y, *et al.* Faecal microbiota transplantation protects against radiation-induced toxicity[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2017, **9**(4): 448-461
- [66] CRAWFORD P A, GORDON J I. Microbial regulation of intestinal radiosensitivity[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, **102**(37): 13254-13259
- [67] FERREIRA M R, MULS A, DEARNALEY D P, *et al.* Microbiota and radiation-induced bowel toxicity: lessons from inflammatory bowel disease for the radiation oncologist[J]. *The Lancet Oncology*, 2014, **15**(3): e139-e147
- [68] MOUSSA L, USUNIER B, DEMARQUAY C, *et al.* Bowel radiation injury: complexity of the pathophysiology and promises of cell and tissue engineering[J]. *Cell Transplantation*, 2016, **25**(10): 1723-1746
- [69] STARZEWSKI J J, PAJĄK J T, PAWEŁCZYK I, *et al.* The radiation-induced changes in rectal mucosa: hyperfractionated *vs.* hypofractionated preoperative radiation for rectal cancer[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2006, **64**(3): 717-724
- [70] GRÉMY O, BENDERITTER M, LINARD C. Acute and persisting Th2-like immune response after fractionated colorectal γ -irradiation[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2008, **14**(46): 7075-7085
- [71] FRANCOIS A, MILLIAT F, GUIPAUD O, *et al.* Inflam-

- mation and immunity in radiation damage to the gut mucosa[J]. *Biomed Research International*, 2013, **2013**: 123241
- [72] BLIRANDO K, MILLIAT F, MARTELLY I, *et al*. Mast cells are an essential component of human radiation proctitis and contribute to experimental colorectal damage in mice[J]. *The American Journal of Pathology*, 2011, **178**(2): 640-651
- [73] DUERKOP B A, VAISHNAVA S, HOOPER L V. Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface[J]. *Immunity*, 2009, **31**(3): 368-376
- [74] NEUFELD K M, KANG N, BIENENSTOCK J, *et al*. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice[J]. *Neurogastroenterology & Motility*, 2011, **23**(3): 255-e119
- [75] WANG S, HUANG X F, ZHANG P, *et al*. Dietary teasaponin ameliorates alteration of gut microbiota and cognitive decline in diet-induced obese mice[J]. *Scientific Reports*, 2017, **71**(1): 12203
- [76] PARASHAR A, UDAYABANU M. Gut microbiota: implications in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2017, **38**: 1-7
- [77] SONG C, GAO X, SONG W, *et al*. Simulated spatial radiation impacts learning and memory ability with alterations of neuromorphology and gut microbiota in mice[J]. *RSC Advances*, 2020, **10**(27): 16196-16208
- [78] NOOR R, NAZ A, MANIHA S M, *et al*. Microorganisms and cardiovascular diseases: importance of gut bacteria[J]. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 2021, **26**(5): 22-28
- [79] MULLER A M, FISCHER A, KATUS H, *et al*. Mouse models of autoimmune diseases-autoimmune myocarditis[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2015, **21**(18): 2498-2512
- [80] CONNOLLY S E, BENACH J L. The versatile roles of antibodies in *Borrelia* infections[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2005, **3**(5): 411-420
- [81] HILLMAN E T, LU H, YAO T M, *et al*. Microbial ecology along the gastrointestinal tract[J]. *Microbes and Environments*, 2017, **32**(4): 300-313
- [82] HUSE S M, DETHLEFSEN L, HUBER J A, *et al*. Exploring microbial diversity and taxonomy using SSU rRNA hypervariable tag sequencing[J]. *PLoS Genetics*, 2008, **4**(11): e1000255
- [83] JIE Z Y, XIA H H, ZHONG S L, *et al*. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Nature Communications*, 2017, **8**(1): 845
- [84] ANKER S D, EGERER K R, VOLK H D, *et al*. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure[J]. *The American Journal of Cardiology*, 1997, **79**(10): 1426-1430
- [85] ZHAO L B, XING C Y, SUN W Q, *et al*. *Lactobacillus* supplementation prevents cisplatin-induced cardiotoxicity possibly by inflammation inhibition[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2018, **82**(6): 999-1008
- [86] YANG T, SANTISTEBAN M M, RODRIGUEZ V, *et al*. Gut dysbiosis is linked to hypertension[J]. *Hypertension*, 2015, **65**(6): 1331-1340
- [87] QIN J J, LI Y R, CAI Z M, *et al*. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, **490**(7418): 55-60
- [88] PLUZNICK J L, PROTZKO R J, GEVORGYAN H, *et al*. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, **110**(11): 4410-4415
- [89] URIBE-HERRANZ M, RAFAIL S, BEGHI S, *et al*. Gut microbiota modulate dendritic cell antigen presentation and radiotherapy-induced antitumor immune response[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2020, **130**(1): 466-479
- [90] ZHANG Q, RAN X, HE Y, *et al*. Acetate downregulates the activation of NLRP3 inflammasomes and attenuates lung injury in neonatal mice with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2021, **8**: 595157
- [91] WYPYCH T P, PATTARONI C, PERDIJK O, *et al*. Microbial metabolism of L-tyrosine protects against allergic airway inflammation[J]. *Nature Immunology*, 2021, **22**(3): 279-286
- [92] LI W J, LU L N, LIU B, *et al*. Effects of phycocyanin on pulmonary and gut microbiota in a radiation-induced pulmonary fibrosis model[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, **132**: 110826

作者简介



吴竹君 女, 1994年4月出生于湖北省荆州市, 博士研究生, 主要研究方向为航天特殊环境对肠道细菌的影响。
E-mail: wuzhujun@bit.edu.cn



张 昕 (共同一作) 女, 1997年1月出生于河南省鹤壁市, 硕士, 主要研究方向为航天微重力环境对脑组织唾液酸糖代谢的影响。
E-mail: 1053948763@qq.com



王志敏 (通信作者) 男, 1990年3月出生于内蒙古乌兰察布市, 现为北京理工大学前沿交叉科学研究院副教授, 博士生导师, 研究方向主要聚焦分子探针和活体成像技术开发, 应用于载人航天特殊环境 (辐射、微重力) 生物效应分析和防护药物研发方面。
E-mail: zmwang@bit.edu.cn