

综 述

失重/模拟失重条件下心肌萎缩的发生机制

钟国徽, 凌树宽, 李英贤*

中国航天员科研训练中心航天医学基础与应用国家重点实验室, 北京 100094

摘要: 心肌能够应对内外环境改变而发生重塑。失重/模拟失重等去负荷条件可导致心肌萎缩、心脏功能下降。从系统和细胞分子层面揭示失重/模拟失重造成心肌萎缩的机制对于航天飞行后心血管功能紊乱的对抗研究至关重要。失重/模拟失重导致机体血流动力负荷下降、代谢需求降低和神经内分泌变化; 同时导致包括钙相关信号、NF- κ B通路、ERK通路、泛素-蛋白酶体途径以及自噬等通路的改变, 上述变化在心肌萎缩的发生发展过程中发挥着关键调控作用。本文从系统和细胞分子层面对失重/模拟失重引起心肌萎缩的发生机制进行综述。

关键词: 失重/模拟失重; 心肌萎缩; 生理机制; 分子机制

中图分类号: Q7

Mechanism of cardiac atrophy under weightlessness/simulated weightlessness

ZHONG Guo-Hui, LING Shu-Kuan, LI Ying-Xian*

State Key Laboratory of Space Medicine Fundamentals and Application, China Astronaut Research and Training Center, Beijing 100094, China

Abstract: Cardiac remodeling is the heart's response to external or internal stimuli. Weightlessness/simulated weightlessness leads to cardiac atrophy and heart function declining. Understanding the mechanism of cardiac atrophy under weightlessness is important to help astronaut recover from unloading-induced cardiovascular changes after spaceflight. Unloading-induced changes of hemodynamics, metabolic demands and neurohumoral regulation contribute to cardiac atrophy and function declining. During this process, Ca²⁺-related signaling, NF- κ B signaling, ERK signaling, ubiquitin-proteasome pathway and autophagy are involved in weightlessness-induced cardiac atrophy. This article reviews the underlying mechanism of cardiac atrophy under weightlessness/simulated weightlessness.

Key words: weightlessness/simulated weightlessness; cardiac atrophy; physiological mechanism; molecular mechanism

人类经历长期进化已经适应地球表面 1 G 的重力环境。当航天员进入太空后由于重力消失, 下肢和腹部体液头向转移, 导致心血管系统发生一系列不良改变, 影响航天员顺利完成飞行任务, 并在航天员返回地球后造成立位耐力不良, 严重威胁航天员健康。而心脏作为心血管系统的核心和人体的“发动机”, 其结构和功能的改变在很大程度上影响整个心血管系统的稳定以及人体的

健康状况。研究显示航天飞行导致航天员心肺血量增加、心脏做功减少、心肌萎缩、心率下降、心律不齐等心脏结构和功能的改变, 其中, 心肌萎缩可能是造成航天员心脏功能下降并导致立位耐力不良的重要原因之一^[1-4]。因此, 开展航天失重对心肌萎缩影响的研究十分重要。本文就失重/模拟失重条件下心肌萎缩的发生机制进行综述。

Received 2015-10-12 Accepted 2015-12-09

Researches from the corresponding author's laboratory were supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31325012, 31271225, and 31300698) and the Grant of State Key Laboratory of Space Medicine Fundamentals and Application, China (No. SYFD130051833, SYFD140041803).

*Corresponding author. Tel: +86-10-66365013; E-mail: yingxianli@aliyun.com

1 航天失重引起心肌萎缩

1.1 心肌重塑

心肌能够应对内外环境改变而发生重塑。运动、怀孕和出生后生长能够促进心肌的生理性增大，而高血压和心肌损伤则会导致心肌发生病理性增长。这种病理性的增长可能引起心脏衰竭和恶性心律不齐，小鼠主动脉缩窄手术后心脏质量在几天内就明显增长^[5-7]。长期卧床、长期航天飞行和心室辅助减负则会造造成心脏萎缩^[8]。de Groot 等报道了一个因脊髓损伤而无法运动的患者心脏质量下降了约 25%，这是目前报道的人体心脏萎缩程度的上限^[9]。发育过程和运动锻炼引起的心肌增长主要是为应对机体代谢需求，心肌细胞蛋白合成增多、体积增大，促进心脏功能增强；而病理性心肌肥大则会造成心脏功能的下降；同样，心肌萎缩也会导致心脏功能下降。

1.2 航天飞行中心肌萎缩的研究

航天失重环境作为一种特殊的生物力学环境，导致心脏形态结构和质量发生改变，从而导致心脏功能下降，并最终造成航天员返回地球后立位耐力下降，其中心肌萎缩可能是造成心脏功能下降的重要原因之一^[10]。

动物实验和对航天员飞行数据监测显示，航天飞行可造成心肌萎缩、心脏功能下降。Goldstein 等^[2]发现航天飞行大鼠乳头状肌和心室肌纤维横截面积下降，大鼠心肌萎缩。Perhonen 等^[10]通过研究发现，经过为期 10 天的飞行之后，核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)检测显示 4 名航天员心肌质量下降 7%~10%；他们还发现水平卧床 6 周后受试者左心室壁厚下降(4.0 ± 2.5)%，左心室质量下降(8.0 ± 2.2)%，卧床 12 周后左心室质量再下降(7.6 ± 2.3)%；对于右心，卧床 6 周后受试者右心室游离壁质量下降(10.0 ± 2.7)%，舒张期末容积下降了(16.7 ± 7.9)%。卧床实验研究表明，在没有对抗措施的情况下，人体心脏每周萎缩约 1%^[11]。长期太空飞行和卧床导致心肌萎缩、心脏功能下降^[3, 12, 13]。以上研究结果表明，在长期卧床和航天飞行中由于压力负荷改变，心肌发生了生理性重塑，这种重塑是为了更好地适应低负荷的环境，却在恢复正常负荷之后造成了立位耐力的下降。

2 失重/模拟失重导致心肌萎缩的机制研究

2.1 心肌萎缩的模型

目前研究心肌萎缩主要通过失重 / 模拟失重和

手术去负荷两种模型。失重 / 模拟失重模型主要是航天失重飞行、头低位卧床和大 / 小鼠尾部悬吊；手术去负荷模型包括下腔静脉结扎和异体心脏移植^[14, 15]。

失重 / 模拟失重引起心肌萎缩的报道已经有很多^[10, 12, 16]，航天飞行中由于重力负荷消失、活动减少、代谢水平下降导致心脏做功减少、心肌萎缩，进而导致心脏功能下降。头低位卧床实验可模拟航天失重环境导致的血液头向分布造成的血流动力改变，使心脏负荷降低，从而模拟航天失重造成心肌萎缩^[10]。

大鼠 / 小鼠尾部悬吊也是地面模拟失重效应的动物模型之一。研究表明尾部悬吊可以模拟航天失重导致的体液头向分布、废用性骨丢失和肌肉萎缩等效应^[17]，同时尾部悬吊能够引起小鼠心律不齐、心脏功能下降^[18]。Bigard 等^[19]报道尾悬吊 21 天大鼠出现心室质量减少，Liu 等和 Shang 等也报道了不同时间长度的尾吊导致了大鼠心肌萎缩、心脏功能下降^[20, 21]。然而，对于尾部悬吊是否造成大鼠 / 小鼠心肌萎缩并没有定论。Ray 等^[22]对大鼠进行 7 天和 28 天的尾吊之后发现心脏质量均无明显变化，由此他们认为尾部悬吊并不能导致大鼠心肌萎缩。与他们的研究结果相似，Jennifer 等将小鼠进行为期两周的尾部悬吊也未发现心肌萎缩现象^[23]。

头低位卧床模型能够模拟航天失重所致的血流动力学的改变，而四肢行走的动物(如大鼠 / 小鼠)与直立行走的人类有着根本上的不同，所以大鼠 / 小鼠从四肢行走状态到尾部悬吊状态的改变对心脏造成的影响是否与失重状态一致还有待验证。另外，大鼠 / 小鼠尾吊模拟失重影响因素较多，如尾吊动物的年龄、方式、尾吊角度和尾吊环境等条件的差异都可能造成效应上的不同。这可能也是大鼠 / 小鼠尾吊模型能否引起心肌萎缩存在争议的主要原因所在。

手术去负荷是研究心肌萎缩的重要模型，主要包括下腔静脉结扎和异位心脏移植。通过大鼠左心室辅助去负荷能够导致心肌萎缩：将供体心脏升主动脉和肺动脉分别接至受体腹主动脉和下腔静脉，移植的心脏依旧能够自发搏动并被充盈，同对照相比，移植心脏处于卸载状态从而引起心肌萎缩^[15]。与异体心脏移植类似，下腔静脉结扎模型造成的心肌萎缩和失重 / 模拟失重造成的心肌萎缩都是主要由于心脏负荷降低而引起的。所以，在一定程度上

手术去负荷引起心肌萎缩的机制也可以作为失重引起心肌萎缩的参考。

2.2 生理学机制

2.2.1 血流动力负荷下降

20 世纪 90 年代末空间实验室 NEUROLAB 生命科学飞行计划的总结中提到, 飞行后心血管功能失调的关键因素是血液总量减少, 而血液总量减少直接降低了机体的血流动力负荷^[24]。血流动力负荷是心肌结构和收缩功能的关键调节因素。血流动力负荷的改变能使心肌细胞产生对这种改变的快速适应性。这种适应性包括代谢物质的改变和蛋白合成/降解比率的变化。而这些变化又伴随着调节细胞存活和心肌基因表达的分子途径的改变。上述适应性变化, 最终导致了应对功能需求而产生的心肌细胞重构。而血流动力卸载下的心肌细胞重构引起了心肌萎缩^[25, 26]。因而航天飞行后心血管失调的机理及其对抗措施问题的研究中很重要的一个方面就是要解决压力负荷减弱对心肌重塑的影响及其机制。

2.2.2 代谢水平下降

人类生活在地球表面进行所有活动都必须克服重力, 需要机体维持在一定的代谢水平以提供克服重力做功的能量。进入太空后重力消失, 身体活动减少, 代谢需求降低, 泛素-蛋白酶体系统激活和细胞自噬程序启动可能引起蛋白质合成/降解平衡向蛋白质降解方向偏移, 从而导致心肌萎缩。目前, 航天失重引起的心肌萎缩与代谢水平变化关系的研究较少, 其分子机制尚不明确。通过体育锻炼增强心脏做功和适当的蛋白质补充都可以对抗卧床引起的心肌萎缩^[12, 26, 27]。这从一定程度上证明了代谢需求和代谢水平下降可能是失重/模拟失重引起心肌萎缩的原因之一。

2.2.3 神经内分泌变化

长期航天飞行的重力缺失会导致神经体液控制回路的适应性改变, 从而影响心血管结构和功能。Fritsch-Yelle 等^[28]发现长期航天飞行会引起迷走神经紧张度过高, 这对心脏 QT 间期存在很大影响, 可能导致心率变慢、心肌收缩力减弱、血压降低。交感神经通过分泌去甲肾上腺素等儿茶酚胺类物质作用于心脏和血管上的受体, 从而刺激心脏和血管收缩, 增强心血管功能。Christensen 等^[29]通过血小板去甲肾上腺素水平评估航天员和头低位卧床受试者的交感神经兴奋性, 发现头低位卧床受试者血小板内去甲肾上腺素水平降低, 交感神经受到抑制,

心脏功能下降。Shoemaker 等^[30]也报道了卧床模拟失重导致交感神经兴奋性下降。大鼠尾吊也同样使交感神经受到抑制^[31], 从而加剧心脏功能下降并最终导致心血管去适应的发生。神经体液控制回路的改变对心血管功能的调控已经有很多报道^[32], 而关于失重/模拟失重通过神经系统对心血管结构功能进行调控的具体机制尚需进一步研究。

2.3 分子机制

2.3.1 钙相关信号

航天失重等去负荷引起心脏内参与心肌重塑的信号通路的改变, 造成心肌萎缩和心律失常, 导致心脏功能下降。其中, 钙信号和调控细胞存活、蛋白合成等信号通路的改变发挥着重要作用。

失重/模拟失重条件下钙信号的改变造成了心律失常和心肌功能的下降。Yu 等^[33]发现尾吊大鼠心肌收缩能力下降, 钙离子依赖的肌动球蛋白 ATP 酶活性下降, 同时氨基端截断的心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin I, cTnI) 含量增加。氨基端截断的 cTnI 在正常大鼠和小鼠心肌内普遍存在, 而尾吊之后大鼠心肌内氨基端截断的 cTnI 含量明显增加, 于是推测这种变化可能是通过 PKA 调控的钙蛋白酶催化蛋白质水解, 以适应尾吊模拟微重力导致的心肌功能改变。而这种氨基端截断的 cTnI 含量增加可能引起心肌收缩功能下降。

钙离子/钙调蛋白依赖的蛋白激酶 II (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 处在多条信号通路的核心位置, 调控心脏对体内、外多种刺激的反应^[34]。Respress 等^[18]通过小鼠尾吊去负荷模拟失重效应, 发现尾吊 28 天和 56 天后, 小鼠心肌细胞内 CaMKII 被激活, 导致细胞钙释放紊乱从而引起心律失常, 并可能最终导致心脏功能的下降。而 Jennings 等^[35]通过对在航天飞行中的一个受试者进行钙通道阻滞处理, 成功抑制了早发性心室收缩 (premature ventricular contractions, PVCs) 的再次发生, 在人体上证实了航天失重导致的心律失常可能与钙释放相关。

2.3.2 核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路

影响细胞存活和代谢水平等的信号分子通路在心肌萎缩调控中发挥重要作用。NF- κ B 作为对氧化反应敏感的调节炎症基因的转录因子, 在动脉硬化症、炎症肠病、自身免疫性关节炎、哮喘、肺纤维化、癌症和艾滋病等的发病和疾病进展中具有重要作用^[36]。近年研究表明, NF- κ B 的活化是机械负荷、

神经体液因子和促炎细胞因子等引起心肌肥大的一条新的信号途径，并可能成为治疗心肌肥大的新靶点^[37, 38]。而Kramer等^[39]的研究显示NF- κ B激活能够导致多种病理条件下的肌肉萎缩。Kwon等^[40]研究发现，回转模拟失重促进大鼠心肌细胞系H9C2中NF- κ B p65入核，NF- κ B通路被激活。另有研究显示，IKK β /NF- κ B信号通路的激活可以导致PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha)及其所调控的PDK4 (pyruvate dehydrogenase lipamide kinase isozyme 4)和MCD (malonyl-CoA decarboxylase)的表达水平下调，从而影响心肌细胞的代谢水平^[41, 42]。

2.3.3 细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)通路

ERK活化将会导致心肌肥大，ERK1/2在调节心肌生理性肥大进程中起到关键作用。通过心肌特异转基因构建MEK1过表达小鼠，ERK1/2信号被激活，引起心肌生理性肥大、心脏功能增强^[43, 44]。而抑制ERK1/2的表达则导致心脏在应激刺激时产生病理性肥大^[45]。即ERK1/2信号在心肌适应性肥大过程中起到关键作用，同时能够保护心肌细胞免于心肌缺血再灌注损伤引起的凋亡^[46]。

Yang等^[47]通过对心肌成纤维细胞进行回转模拟失重发现，失重抑制ERK1/2的活化，这可能是失重/模拟失重条件下心肌萎缩的分子机制之一。而也有报道显示心肌萎缩过程中ERK1、p70S6K和STAT3的磷酸化水平均升高^[48]。这与胚胎基因在心肌肥大和心肌萎缩中均表达增加是同样的模式，ERK在心肌肥大和心肌萎缩中可能发挥着不同的作用，具体机制尚需进一步研究。而真正能够揭示去负荷引起心肌萎缩的关键在于弄清蛋白质合成和降解的平衡状态。

2.3.4 PI3K/mTOR通路

血流动力压力负荷通过调控蛋白合成和降解来调节心肌细胞的大小。压力过载时，调控蛋白合成的PI3K/mTOR通路上调，p70S6K的激活致使蛋白合成的比例增加，增加的蛋白合成导致心肌细胞的增大和增多，引发心肌肥大。然而有趣的是，压力负荷卸载引起心肌萎缩时，心脏内mTOR下游信号分子p70S6K和4EBP1同样被激活^[49]，蛋白质合成增加，但蛋白降解的比例超过合成的比例，心肌细胞的尺寸和数量都大幅度减少^[50, 51]，最终导致心肌萎缩。也就是说，去负荷引起心肌萎缩时蛋白质

合成和降解通路同时被激活，只是降解速度超过了合成速度，蛋白质合成和降解平衡向降解方向偏移。在心脏中介导蛋白质合成的通路已经被深入研究^[52]，而介导蛋白质降解的通路却研究较少。调控心脏中蛋白降解的通路主要包括泛素-蛋白酶体系统、钙依赖性蛋白酶系统和细胞自噬^[50]。

2.3.5 泛素-蛋白酶体途径

泛素-蛋白酶体系统主要由泛素激活酶(E1)、泛素交联酶(E2)、泛素连接酶(E3)和26S蛋白酶体组成，是降解细胞内蛋白质的主要途径，介导已泛素化蛋白质的降解。泛素-蛋白酶体途径在心肌萎缩时的蛋白降解中起到了重要的作用，以提高泛素B、泛素结合酶UbcH2和多泛素蛋白质的表达水平为特点。泛素连接酶，特别是Mafbx/Atrogin-1和MuRF-1，是主要的心肌萎缩调节因素^[53]。这些泛素连接酶的表达主要是被FOXO转录因子，例如FOXO3a所调控。Mafbx/Atrogin-1靶位作用于钙调磷酸酶，导致了泛素介导的蛋白质降解，从而抑制了泛素介导的肥大途径。而MuRF-1促进了泛素介导的PKC的降解，这是肥大途径中的关键因子^[50, 51]。有趣的是，Mafbx/Atrogin-1和MuRF-1转录水平在心脏萎缩时下降，而在肥大时上升。这是因为心脏萎缩时胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)的表达增加，抑制了FOXO3a的活性，从而导致了这些连接酶的下调^[50, 51]。然而，心脏肥大时Mafbx/Atrogin-1和MuRF-1转录水平的上升可能是限制心肌数目增加的适应性机制^[50, 51]。

2.3.6 自噬通路

心脏去负荷后钙蛋白酶1和2的转录水平和活性都有所升高，使蛋白质降解增加^[54]。然而，抑制钙蛋白酶的活性却未能改善去负荷导致的心肌萎缩，说明引起心肌萎缩的蛋白质降解途径可能有很多条^[54]，其中很重要的一条就是细胞自噬。自噬是细胞通过溶酶体降解功能失调或非必要的细胞成分的途径。在这个过程中，靶标结构被包裹在自噬小体内递送至溶酶体，溶酶体水解酶将靶标结构水解并再次循环利用，以达到细胞“清洁”之作用^[55, 56]。

在去负荷引起心肌萎缩的过程中，心脏内自噬标志分子LC3、Atg5和Atg12的mRNA水平和蛋白水平都明显升高^[57]。同时有研究显示心脏衰竭患者的心脏内自噬标志基因也明显升高，而当使用左心室辅助装置减小心脏负荷之后，自噬基因表达有所下降^[58, 59]，说明自噬可能是心脏重塑中的适应机

制。Liu 等^[20]研究发现尾吊大鼠心脏中自噬相关基因和蛋白表达升高,自噬小体数目增加,心肌萎缩,心脏功能下降;而注射自噬抑制剂之后尾吊大鼠的心脏内自噬基因活性下降,心肌萎缩得到缓解,心脏功能有所恢复。这说明大鼠尾吊模拟失重通过细胞自噬途径引起心肌萎缩,并最终导致心脏功能下降。

3 总结与展望

从系统和细胞分子层面上的改变可以看出,心脏萎缩与心肌肥大有很大相似性。两种状态下,物质代谢和心肌基因的表达都向胎儿期状态转变。而蛋白质合成/降解的差异可能是造成心肌朝不同方向进行重塑的最主要原因^[60,61]。对于失重和模拟失重引起的心肌萎缩,机制研究还比较少。结合手术去负荷模型引起的心肌萎缩研究,可以初步总结出失重/模拟失重引起心肌萎缩的发生机制(如图1):失重/模拟失重促使体液头向分布、血量减少、中心静脉压升高,引起血流动力负荷下降、代谢需求降低和神经内分泌改变,这些改变导致心肌细胞产生适应性变化,包括胚胎基因启动、代谢水平下降和心肌重构相关信号通路激活等,从而导致蛋白质合成/降解平衡朝蛋白质降解方向偏移,最终引起心肌萎缩、心脏功能下降。

随着人类载人航天事业的发展,国际上已经提

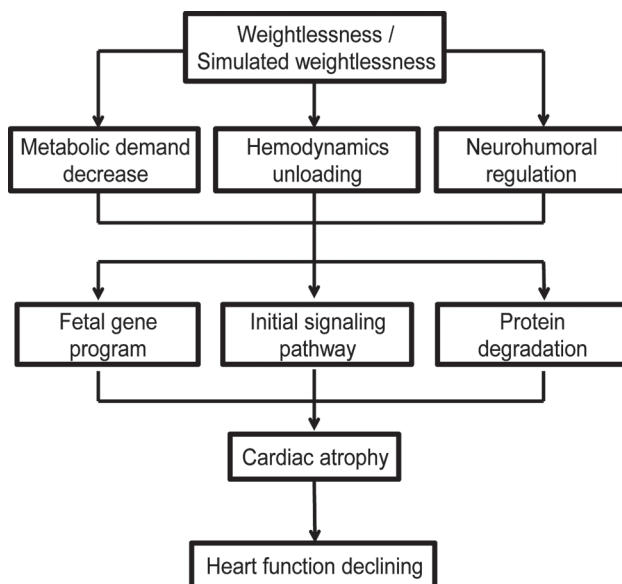


图 1. 失重/模拟失重导致心肌萎缩

Fig. 1. Weightlessness/simulated weightlessness leads to cardiac atrophy.

出了重返月球和登陆火星等长期载人航天飞行计划,这对航天员顺利完成飞行任务并保持身体健康带来巨大挑战。其中,心脏结构和功能的改变将影响航天员顺利完成飞行任务并严重威胁航天员返回地球后的身体健康。因此,寻找失重导致心脏适应性改变的机制并提出有效的对抗措施是今后航天医学研究的重大课题。除利用现有技术尽量多的监测收集航天飞行中航天员心血管功能相关数据之外,失重/模拟失重造成的心脏功能改变的机制研究需要进一步加强。关注调控心血管功能的重要基因、蛋白分子、非编码RNA等在失重/模拟失重中发挥的作用,从分子层面上揭示失重/模拟失重对心脏功能调控的机制,为提出更加科学合理的对抗措施提供理论基础。

参考文献

- Bungo MW, Goldwater DJ, Popp RL, Sandler H. Echocardiographic evaluation of space shuttle crewmembers. *J Appl Physiol* (1985) 1987; 62(1): 278–283.
- Goldstein MA, Edwards RJ, Schroeter JP. Cardiac morphology after conditions of microgravity during COSMOS 2044. *J Appl Physiol* (1985) 1992; 73(2 Suppl): 94s–100s.
- Levine BD, Zuckerman JH, Pawelczyk JA. Cardiac atrophy after bed-rest deconditioning: a nonneural mechanism for orthostatic intolerance. *Circulation* 1997; 96(2): 517–525.
- 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 Appl Physiol* (1985) 2006; 100(3): 1090; author reply 1091–1092.
- Hill JA, Karimi M, Kutschke W, Davisson RL, Zimmerman K, Wang Z, Kerber RE, Weiss RM. Cardiac hypertrophy is not a required compensatory response to short-term pressure overload. *Circulation* 2000; 101(24): 2863–2869.
- Rockman HA, Ross RS, Harris AN, Knowlton KU, Steinhilber ME, Field LJ, Ross J Jr, Chien KR. Segregation of atrial-specific and inducible expression of an atrial natriuretic factor transgene in an *in vivo* murine model of cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88(18): 8277–8281.
- Ling S, Sun Q, Li Y, Zhang L, Zhang P, Wang X, Tian C, Li Q, Song J, Liu H, Kan G, Cao H, Huang Z, Nie J, Bai Y, Chen S, Li Y, He F, Zhang L, Li Y. CKIP-1 inhibits cardiac hypertrophy by regulating class II histone deacetylase phosphorylation through recruiting PP2A. *Circulation* 2012; 126(25): 3028–3040.
- Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 2008; 358(13): 1370–1380.

- 9 de Groot PC, van Dijk A, Dijk E, Hopman MT. Preserved cardiac function after chronic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87(9): 1195–1200.
- 10 Perhonen MA, Franco F, Lane LD, Buckey JC, Blomqvist CG, Zerwekh JE, Peshock RM, Weatherall PT, Levine BD. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *J Appl Physiol* (1985) 2001; 91(2): 645–653.
- 11 Dorfman TA, Rosen BD, Perhonen MA, Tillery T, McColl R, Peshock RM, Levine BD. Diastolic suction is impaired by bed rest: MRI tagging studies of diastolic untwisting. *J Appl Physiol* (1985) 2008; 104(4): 1037–1044.
- 12 Dorfman TA, Levine BD, Tillery T, Peshock RM, Hastings JL, Schneider SM, Macias BR, Biolo G, Hargens AR. Cardiac atrophy in women following bed rest. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 103(1): 8–16.
- 13 Martin DS, South DA, Wood ML, Bungo MW, Meck JV. Comparison of echocardiographic changes after short- and long-duration spaceflight. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73(6): 532–536.
- 14 Lisy O, Redfield MM, Jovanovic S, Jougasaki M, Jovanovic A, Leskinen H, Terzic A, Burnett JC Jr. Mechanical unloading versus neurohumoral stimulation on myocardial structure and endocrine function *in vivo*. *Circulation* 2000; 102(3): 338–343.
- 15 Depre C, Shipley GL, Chen W, Han Q, Doenst T, Moore ML, Stepkowski S, Davies PJ, Taegtmeyer H. Unloaded heart *in vivo* replicates fetal gene expression of cardiac hypertrophy. *Nat Med* 1998; 4(11): 1269–1275.
- 16 Tuday EC, Berkowitz DE. Microgravity and cardiac atrophy: no sex discrimination. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 103(1): 1–2.
- 17 Musacchia XJ, Fagette S. Weightlessness simulations for cardiovascular and muscle systems: validity of rat models. *J Gravit Physiol* 1997; 4(3): 49–59.
- 18 Respress JL, Gershovich PM, Wang T, Reynolds JO, Skapura DG, Sutton JP, Miyake CY, Wehrens XH. Long-term simulated microgravity causes cardiac RyR2 phosphorylation and arrhythmias in mice. *Int J Cardiol* 2014; 176(3): 994–1000.
- 19 Bigard AX, Serrurier B, Merino D, Lienhard F, Guezennec CY. Structural and biochemical properties of the rat myocardium after 21 days of head-down suspension. *Aviat Space Environ Med* 1994; 65(9): 829–834.
- 20 Liu H, Xie Q, Xin BM, Liu JL, Liu Y, Li YZ, Wang JP. Inhibition of autophagy recovers cardiac dysfunction and atrophy in response to tail-suspension. *Life Sci* 2015; 121: 1–9.
- 21 Shang HH (商慧华) QY, Bao JX, Zhu YS, Zhang LF. Experimental study of evaluation of ventricular structure and its function in normal and simulated weightlessness rats with high frequency ultrasonography. *Chin J Ultrasound Med* (中国超声医学杂志) 2000; 16(7): 7–10 (in Chinese with English abstract).
- 22 Ray CA, Vasques M, Miller TA, Wilkerson MK, Delp MD. Effect of short-term microgravity and long-term hindlimb unloading on rat cardiac mass and function. *J Appl Physiol* (1985) 2001; 91(3): 1207–1213.
- 23 Powers J, Bernstein D. The mouse as a model of cardiovascular adaptations to microgravity. *J Appl Physiol* (1985) 2004; 97(5): 1686–1692.
- 24 Homick JL, Delaney P, Rodda K. Overview of the Neurolab Spacelab mission. *Acta Astronaut* 1998; 42(1–8): 69–87.
- 25 Tuday EC, Berkowitz DE. Microgravity and cardiac atrophy: no sex discrimination. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 103(1): 1–2.
- 26 Shibata S, Perhonen M, Levine BD. Supine cycling plus volume loading prevent cardiovascular deconditioning during bed rest. *J Appl Physiol* (1985) 2010; 108(5): 1177–1186.
- 27 Hastings J, Pacini E, Krainski F, Shibata S, Jain M, Snell P, Fu Q, Palmer D, Levine BD. The multi-system effect of exercise training during prolonged bed rest deconditioning: An integrated approach to countermeasure development for the heart, lungs, muscle and bones. *Circulation* 2008; 118(18): S682.
- 28 Fritsch-Yelle JM, Leuenberger UA, D’Aunno DS, Rossum AC, Brown TE, Wood ML, Josephson ME, Goldberger AL. An episode of ventricular tachycardia during long-duration spaceflight. *Am J Cardiol* 1998; 81(11): 1391–1392.
- 29 Christensen NJ, Heer M, Ivanova K, Norsk P. Sympathetic nervous activity decreases during head-down bed rest but not during microgravity. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 99(4): 1552–1557.
- 30 Shoemaker JK, Hogeman CS, Leuenberger UA, Herr MD, Gray K, Silber DH, Sinoway LI. Sympathetic discharge and vascular resistance after bed rest. *J Appl Physiol* (1985) 1998; 84(2): 612–617.
- 31 Hasser EM, Moffitt JA. Regulation of sympathetic nervous system function after cardiovascular deconditioning. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 940: 454–468.
- 32 Schiller AM, Pellegrino PR, Zucker IH. The renal nerves in chronic heart failure: efferent and afferent mechanisms. *Front Physiol* 2015; 6: 224.
- 33 Yu ZB, Zhang LF, Jin JP. A proteolytic NH₂-terminal truncation of cardiac troponin I that is up-regulated in simulated microgravity. *J Biol Chem* 2001; 276(19): 15753–15760.
- 34 Kreusser MM, Lehmann LH, Keranov S, Hoting MO, Oehl U, Kohlhaas M, Reil JC, Neumann K, Schneider MD, Hill JA, Dobrev D, Maack C, Maier LS, Grone HJ, Katus HA, Olson EN, Backs J. Cardiac CaM kinase II genes delta and gamma contribute to adverse remodeling but redundantly inhibit calcineurin-induced myocardial hypertrophy. *Circulation* 2014; 130(15): 1262–1273.

- 35 Jennings RT, Stepanek JP, Scott LR, Voronkov YI. Frequent premature ventricular contractions in an orbital spaceflight participant. *Aviat Space Environ Med* 2010; 81(6): 597–601.
- 36 Xia Y, Shen S, Verma IM. NF-kappaB, an active player in human cancers. *Cancer Immunol Res* 2014; 2(9): 823–830.
- 37 Zhao QD, Viswanadhapalli S, Williams P, Shi Q, Tan C, Yi X, Bhandari B, Abboud HE. NADPH oxidase 4 induces cardiac fibrosis and hypertrophy through activating Akt/mTOR and NFkappaB signaling pathways. *Circulation* 2015; 131(7): 643–655.
- 38 Pechanova O, Simko F. The role of nuclear factor kappa B and nitric oxide interaction in heart remodelling. *J Hypertens* 2010; 28 Suppl 1: S39–S44.
- 39 Kramer HF, Goodyear LJ. Exercise, MAPK, and NF-kappaB signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 103(1): 388–395.
- 40 Kwon O, Tranter M, Jones WK, Sankovic JM, Banerjee RK. Differential translocation of nuclear factor-kappaB in a cardiac muscle cell line under gravitational changes. *J Biomech Eng* 2009; 131(6): 064503.
- 41 Razeghi P, Wang ME, Youker KA, Golfman L, Stepkowski S, Taegtmeier H. Lack of NF-kappaB1 (p105/p50) attenuates unloading-induced downregulation of PPARalpha and PPARalpha-regulated gene expression in rodent heart. *Cardiovasc Res* 2007; 74(1): 133–139.
- 42 Taegtmeier H, Razeghi P, Young ME. Mitochondrial proteins in hypertrophy and atrophy: a transcript analysis in rat heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29(4): 346–350.
- 43 Bueno OF, De Windt LJ, Tymitz KM, Witt SA, Kimball TR, Klevitsky R, Hewett TE, Jones SP, Lefer DJ, Peng CF, Kitsis RN, Molkentin JD. The MEK1-ERK1/2 signaling pathway promotes compensated cardiac hypertrophy in transgenic mice. *EMBO J* 2000; 19(23): 6341–6350.
- 44 Lips DJ, Bueno OF, Wilkins BJ, Purcell NH, Kaiser RA, Lorenz JN, Voisin L, Saba-El-Leil MK, Meloche S, Pouyssegur J, Pages G, De Windt LJ, Doevendans PA, Molkentin JD. MEK1-ERK2 signaling pathway protects myocardium from ischemic injury *in vivo*. *Circulation* 2004; 109(16): 1938–1941.
- 45 Purcell NH, Wilkins BJ, York A, Saba-El-Leil MK, Meloche S, Robbins J, Molkentin JD. Genetic inhibition of cardiac ERK1/2 promotes stress-induced apoptosis and heart failure but has no effect on hypertrophy *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(35): 14074–14079.
- 46 Kehat I, Molkentin JD. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) signaling in cardiac hypertrophy. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1188: 96–102.
- 47 Yang F (杨芬) LY, Ma YJ, Zhong P, Song JP, Dai ZQ. Effects of clinorotation-induced weightlessness on growth factors and ERK signal transduction in cultured cardiac fibroblasts. *Space Med Med Eng* (航天医学与医学工程) 2003; 16(Supp): 532–537 (in Chinese with English abstract).
- 48 Sharma S, Ying J, Razeghi P, Stepkowski S, Taegtmeier H. Atrophic remodeling of the transplanted rat heart. *Cardiology* 2006; 105(2): 128–136.
- 49 Razeghi P, Sharma S, Ying J, Li YP, Stepkowski S, Reid MB, Taegtmeier H. Atrophic remodeling of the heart *in vivo* simultaneously activates pathways of protein synthesis and degradation. *Circulation* 2003; 108(20): 2536–2541.
- 50 Razeghi P, Taegtmeier H. Hypertrophy and atrophy of the heart: the other side of remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1080: 110–119.
- 51 Razeghi P, Baskin KK, Sharma S, Young ME, Stepkowski S, Essop MF, Taegtmeier H. Atrophy, hypertrophy, and hypoxemia induce transcriptional regulators of the ubiquitin proteasome system in the rat heart. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 342(2): 361–364.
- 52 Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(8): 589–600.
- 53 Lee D, Goldberg A. Atrogin1/MAFbx: what atrophy, hypertrophy, and cardiac failure have in common. *Circ Res* 2011; 109(2): 123–126.
- 54 Razeghi P, Volpini KC, Wang ME, Youker KA, Stepkowski S, Taegtmeier H. Mechanical unloading of the heart activates the calpain system. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42(2): 449–452.
- 55 Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res* 2014; 24(1): 9–23.
- 56 Lavandero S, Chiong M, Rothermel BA, Hill JA. Autophagy in cardiovascular biology. *J Clin Invest* 2015; 125(1): 55–64.
- 57 Rajabi M, Salazar RL, Razeghi P, Stepkowski S, Taegtmeier H. Autophagy regulates remodeling in unloaded heart. *Proceedings of the Heart Failure Society of America's (HFSA) 11th Annual Scientific Meeting; 2007 Sep 17–19, Washington, D. C.*
- 58 Kassiotis C, Ballal K, Wellnitz K, Vela D, Gong M, Salazar R, Frazier OH, Taegtmeier H. Markers of autophagy are down-regulated in failing human heart after mechanical unloading. *Circulation* 2009; 120(11 Suppl): S191–S197.
- 59 Wellnitz K, Taegtmeier H. Mechanical unloading of the failing heart exposes the dynamic nature of autophagy. *Autophagy* 2010; 6(1): 155–156.
- 60 Burkhoff D, Klotz S, Mancini DM. LVAD-induced reverse remodeling: basic and clinical implications for myocardial recovery. *J Card Fail* 2006; 12(3): 227–239.
- 61 Klotz S, Jan Danser AH, Burkhoff D. Impact of left ventricular assist device (LVAD) support on the cardiac reverse remodeling process. *Prog Biophys Mol Biol* 2008; 97(2–3): 479–496.