

航天员中长期飞行骨骼健康管理研究现状

谭荣 顾建文*

中国人民解放军战略支援部队特色医学中心,北京 100101

中图分类号: R857 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 06-0932-05

摘要:骨质疏松是航天员太空飞行后面临的主要健康威胁之一。中长期飞行会对航天员骨骼健康带来明显影响。1 个月的太空飞行骨丢失量相当于绝经后妇女 1 年的丢失量。目前对失重后骨质疏松的研究和评估方法主要是骨密度、定量 CT、有限元分析和生物力学测定。骨丢失的对抗性措施和治疗老年性骨质疏松症类似,主要包括运动锻炼、营养补充和药物治疗等。本文概述了国内外这一领域的研究现状、骨骼健康评估方法、常用对抗骨丢失应对措施,尝试提出对我国航天员中长期飞行骨骼健康管理的初步建议。

关键词:失重;骨骼健康;航天员;太空飞行

Current status of skeletal health management in middle and long duration astronauts

TAN Rong, GU Jianwen*

PLA Strategic Support Force Characteristic Medical Center, Beijing 100101

* Corresponding author: GU Jianwen, Email: 2914081083@qq.com

Abstract: Osteoporosis is one of the major health threats facing astronauts after space flight. Medium and long-term flight will have a significant impact on the astronauts' bone health. Astronauts typically lose more bone mass during one month than postmenopausal women on Earth lose in one year. To date, the research and evaluation method for osteoporosis after weightlessness were focused on Bone Mineral Density, Quantified CT scan and biomechanical test. The antagonistic measures for bone loss were similar to the treatment of senile osteoporosis, mainly including exercise, nutritional supplements and pharmacological treatment. In this paper, we summarized the research status in this field at home and abroad, bone health assessment method, the evaluation method for skeletal health and countermeasures for bone loss, Attempt to give some proposals in the astronauts skeletal health management of middle or long-term duration spaceflights.

Key words: weightlessness; bone health; astronauts; spaceflight

随着我国载人航天工程的开展和不断探索,神舟飞船系统已经先后将 11 名航天员成功送入了太空。从神舟 5 号到神舟 11 号,航天员在轨时间越来越长,从最初的 1 天到神舟 11 号在轨 33 天,航天员在太空失重状态下暴露的时间也越来越长。个别航天员由于多次飞行,累计在轨时间达到 52 天。加上中国大型空间站、登月工程以及火星登陆计划加紧实施,会有更多的航天员在太空进行长时间执行飞行任务。长时间处于失重状态的航天员骨骼结构和功能会不可避免出现变化并影响航天员健康,宇宙射线及其它未知的因素也可能影响骨的代谢,因此未来对航天员中长期太空飞行后骨骼健康状况进行

评估、监测,采取相应的措施来减少危害、降低返回地球后的骨折风险及找到更为科学和有效的骨骼健康管理方法就显得尤为重要。本文将对国内外这一领域的研究现状、骨骼健康评估方法、常用对抗骨丢失应对措施进行综述,并尝试提出对我国航天员中长期飞行骨骼健康管理的初步建议。

1 失重状态下骨组织的变化

1.1 失重与骨量丢失

人体各系统都是在地心引力条件下发育进化形成的,是机体对重力适应的结果。地球引力对骨骼肌肉运动系统特别是骨骼代谢平衡起着至关重要的作用。从最早的美国阿波罗计划开始,科学家们就收集到了失重导致航天员骨质疏松的明确证据。研究^[1-2]表明失重状态下,航天员体内的钙和骨质一

* 通信作者: 顾建文,Email: 2914081083@qq.com

直在进行性丢失,骨细胞的代谢也会发生明显异常。Vico等^[3]对飞行6个月的航天员胫骨远端进行定量CT分析,结果发现松质骨的丢失量达到24%。采用骨密度对人体不同部位的骨丢失进行研究^[4]后发现,脊柱、骨盆和股骨的平均骨丢失速度是每个月1.06%~1.56%,而上肢骨密度的丢失却不明显。Tominari等^[5]对小鼠进行模拟失重和超重环境后采用定量CT对其肱骨、股骨和胫骨骨密度进行测量后发现,骨密度受重力影响且失重状态为负效应而超重状态为正效应。所有的这些研究数据表明:(1)应力刺激如重力是保持正常骨代谢的重要因素;(2)失重和骨质疏松之间有明确的因果关系;(3)失重状态下骨丢失的速度快于绝经后妇女;(4)失重时间越长,骨量丢失越严重。

1.2 宇宙射线对骨骼健康的影响

除了失重,在执行航太空间站任务或深空任务时,不可避免地会接触到宇宙的各种电离辐射,这些射线包括太阳粒子事件、宇宙本底射线以及地球辐射带,主要包含电子、质子和重离子。有不少研究^[6]表明高剂量的辐射也会对松质骨有负面影响。Shanmugarajan等^[7]研究发现电离辐射和微重力都会影响破骨细胞活性,辐射剂量达到0.1 Gy就会影响破骨细胞活性,且和微重力具有叠加效应。当辐射剂量过大超过0.5 Gy时则骨细胞活性下降。Zhang^[8]在一项最新的研究中采用模拟失重、照射射线和打乱昼夜节律来研究小鼠股骨的生物力学强度,结果发现三种情况同时存在时,骨生物力学强度下降最大,失重和射线均会影响骨生物力学强度,但仅仅打乱昼夜节律并不影响。

1.3 骨组织成骨细胞生物学变化

骨组织中含有骨细胞、成骨细胞(又称骨母细胞)和破骨细胞。成骨细胞来源于间充质干细胞,具有分泌、矿化骨基质以及调节破骨细胞等多种功能。骨形成过程中,机械应力(重力和运动)通过影响胶原蛋白的排列增加骨强度,同时上调成骨细胞中的骨钙素、Runx2、Osterix、ALP、BMP2及I型胶原等成骨因子的基因表达和蛋白表达,提高成骨细胞活性,促进增殖及分化^[9]。Meyers等^[10]报道,微重力环境能够抑制人间充质干细胞向成骨细胞分化并向脂肪分化,7天的失重环境能够显著降低人间充质干细胞中RhoA的活性及cofilin丝切蛋白的磷酸化,增加310%的脂质堆积。在失重或模拟失重状态下,骨改建的主要变化就是骨形成和骨吸收之间的不平衡,即骨吸收大于骨形成。微重力抑制骨形

成的一个重要的机制是作用于Wnt/ β 连环蛋白信号通路,还可以增加骨硬化蛋白和Dkk-1的表达^[11]。

2 骨骼健康程度评估方法

2.1 骨密度

骨密度检测是普遍应用的骨骼健康程度的评估指标,常用的是双能X线吸收测定法(DXA),可测量全身任何部位的骨量,精确度高,对人体危害较小,检测1个部位的放射剂量仅相等于一张胸片的1/30。自1998年起,美国宇航局NASA就采用这一方法对航天员骨骼健康程度进行评估。如果腰椎或髋部T值 ≤ -1.0 ,则可能取消飞行资格;对已经入选的,还可以参考是否可以参加长期飞行任务。对已经飞行过的航天员骨密度研究^[4]表明失重状态下每个月平均骨丢失率甚至高于地球上老年人每年的平均丢失速度(0.5%~1.0%)。这样的结果表明长时间飞行积累可能会对航天员骨骼健康带来潜在威胁。

由于放射剂量小,在早期航天员骨骼健康状况监测以及研究骨丢失的应对措施中,骨密度作为重要的评价指标发挥了重要的作用^[12]。但是最初骨密度的测量和治疗效果监测只是针对在地球上生活的人类,而太空飞行是个全新的环境,对骨代谢的影响特殊。骨密度只是进行较粗的骨量测定,不能完全反映骨的健康状况和预测航天员返回地球后的骨折风险。比如股骨头区域骨密度不能区别皮质骨和松质骨的结构变化差异,这种变化会发生在太空飞行中、运动锻炼时以及返回地球后。骨骼健康的一些重要指标如松质骨骨小梁结构、骨几何形态、截面尺寸以及皮质骨厚度等仅通过骨密度测定很难提供具体信息^[13-14]。因此,引入更精确的骨骼健康评估方法很有必要。

2.2 定量CT

定量CT的优点是能够精确测定特定部位的骨质变化,分别评估皮质骨和松质骨的骨矿物质密度^[15-16]。现有的数据^[17]表明,航天员在太空飞行中骨丢失和结构变化是一种特殊类型,不同部位骨丢失程度、不同骨组份的丢失速度不同,骨密度测定不能充分评估这种变化,而且,骨密度值还会受到身体肌肉和脂肪含量的影响^[18]。定量CT则能更精细地评估航天员太空飞行后、运动锻炼后以及返回地球后骨结构的变化,从而更好地监测和管理航天员骨骼健康。因其放射剂量较大,目前尚未广泛开展。

2.3 有限元模型分析

骨密度和定量 CT 可以了解在太空飞行后骨质和结构的变化,但不能完全了解这些变化对骨生物力学强度的影响^[12]。基于定量 CT 检查的有限元分析可以作为现有检测手段的有益补充。在国际空间站工作过的航天员,髌部骨结构有限元建模分析显示骨的生物力学强度明显下降。对老年人群的髌关节有限元模型分析显示骨强度与骨折风险相关,联合骨密度测量更为明显^[19]。通过有限元模型可以对导致髌部骨折的应力进行定量分析,是目前为止评估骨强度的最佳复合参数,主要是其集成了三维骨结构中的骨强度特性的重要参数,包括几何形状和骨质特性(骨密度、弹性模量和屈服强度)^[20]。最新的研究^[21-22]表明,髌部应力有限元分析联合骨密度检测更能有效地评估活动量较大的青年航天员骨骼健康状况。

2.4 骨代谢生物生化指标

测定血或尿样中基本代谢矿物质钙、磷、镁、骨形成和骨吸收指标以及激素水平,如甲状旁腺素、降钙素,可以了解航天员骨代谢的变化。对国际空间站美国宇航员的尿和血样进行测量后发现,骨吸收代谢物氨基末端肽(N-telopeptide, NTX)在中长期飞行前2周就明显上升,且一直保持上升状态,直到返回地球后才逐渐恢复到正常水平。而代表骨形成的骨碱性磷酸酶(bone specific alkaline phosphatase, BAP)在飞行后降低或保持不变^[23],说明失重状态下骨吸收和骨形成处于不对称状态。最新的研究^[24]发现在模拟失重的条件下,成骨细胞中的miR-181c-5p 细胞周期蛋白通过增加细胞停止在G₂期使骨形成受阻。总之,骨吸收增加,骨形成没有增加,这可能是骨丢失的重要原因。

3 骨丢失的对抗措施

3.1 运动锻炼

最早用来对抗失重后骨质疏松的是运动锻炼。主要包括跑步机、自行车功量计和抗阻力训练装置等^[25]。模拟失重的研究^[26]表明,运动锻炼可以提高全身骨密度和增加有氧运动能力,但对抗腰椎骨质疏松的作用并不明显。NASA 自2000~2009年采用临时性阻力训练装置对太空站宇航员进行运动锻炼,发现并不能明显减少骨密度丢失。2009年后均采用增强型阻力训练装置,其最大阻力达到600磅,是临时性阻力训练装置的2倍。对比发现平均每月骨丢失量从2009年前的1.0%降低到后来的0.3%

~0.5%,但尚不能完全抵抗骨质疏松进展^[27]。有人认为,运动锻炼不能完全抵抗骨质疏松的原因在于:(1)太空中机械对人体施加的应力达不到与地球重力近似或更高;(2)运动的持续时间不足以维持骨代谢需要;(3)每天运动1次已经是目前为止替代地球上24h重力作用的理想方式。虽然运动锻炼对抗失重性骨质疏松的作用还不完全清楚,但明确的是单纯的运动锻炼不能有效阻止骨丢失,有必要联合其它方法综合对抗骨质丢失^[28-29]。

3.2 药物治疗

由于太空中没有足够的光照,补充钙剂和维生素D可以减轻太空飞行中血清水平的下降,但不够对抗后续发生的骨质疏松。活性维生素D、维生素K以及锌等微量元素都可以改善骨生物代谢,是长期太空飞行可能需要补充的重要营养物质^[30-31]。

双膦酸盐的各种配方,无论是口服或是静脉注射剂型,均可以有效减少椎体、非椎体骨和髌部骨折发生率^[32]。但使用时可能有急性副反应,包括发热、肌痛、关节痛和急性肾衰等,长期服用还会导致胃肠道耐受和食道溃疡。实验研究^[33]也表明,不同的双膦酸盐类药物在骨组织生理代谢不一样,所产生的疗效也不同。雷奈酸锶对骨代谢具有双向调节作用,即同时抑制骨吸收和促进骨形成。口服雷奈酸锶与胶原肽对尾吊大鼠骨有保护作用,抑制失重诱导的血清ALP和OC含量的降低,改善骨微结构;显著抑制大鼠股骨骨密度(bone mineral density, BMD)的降低。为失重环境下骨丢失的防治提供了实验依据^[34]。

激素治疗可以降低绝经后骨质疏松妇女的骨折风险。但雌激素替代治疗有导致心脏事件、血栓以及乳腺癌的风险。选择性雌激素受体调节剂如巴多昔芬的早期研究^[35]显示耐受性良好并且对血脂无明显影响。

中医药防治失重后骨质疏松是我国研究的一个特色。中医认为“肾主骨生髓”,主张从肾论治。在地面实验^[36]中,研究人员发现采用补肾中药如五加骨补方可以有效促进成骨细胞增殖,从而对抗模拟失重所造成的骨量丢失。

3.3 物理治疗

机械振动的方法也是一种防治骨质疏松的措施。在模拟微重力环境下,90 Hz和5~90 Hz变频振动促进模拟微重力环境成骨细胞的增殖功能;45 Hz和5~90 Hz变频振动刺激对模拟微重力环境成骨细胞的分化功能具有一定的保护作用。说明在模

拟微重力环境下机械振动对成骨细胞的增殖和分化功能具有保护作用,为机械振动刺激防治微重力环境下骨丢失提供了理论和实验依据^[37]。

另外,不同类型的低频电磁场具有对抗失重后骨质疏松的作用,而且安全可靠。目前电磁场已经被开发出多种类型,包括低频脉冲电磁场和正弦交变电磁场,由于疗效显著被广泛用于研究。其中 50 Hz 0.6 mT 的 PEMFs 和 50 Hz 1.8 mT 的 SEMFs 治疗可以有效提高尾吊大鼠的 BMD 和生物力学值,促进大鼠血液中骨形成标志物的浓度,是良好的电磁场治疗方法。其中 PEMFs 治疗更显著,可防止约 50% 的 BMD 和最大载荷值的降低,通过促进骨形成更好地提高尾吊大鼠骨量^[38]。

4 驻轨飞行骨骼健康监测

中长期驻轨飞行对航天员骨骼系统的影响明显,发生机制复杂,恢复慢,是否有永久性影响还不清楚。因此,有必要一开始就对航天员进行系统的骨骼健康的评估、筛选、监测以及通过研究提供安全有效的防护策略。即使在执行任务期间,也可以通过特定的设备如 B 超对骨骼和肌肉的健康状况进行实时的监测^[39]。

4.1 飞行前评估和预警

在执行中长期飞行任务或多次飞行任务前,除了人体各项健康指标合格,骨骼健康状况是需要考虑的重要指标。目前评估主要采用双能 X 线吸收法测定区域骨密度,该方法应用最早且最多,是了解骨骼健康状况的重要基本数据。因此航天员在飞行前应常规进行骨密度检查。定量 CT 可以更好地了解骨的结构特性,美国 NASA 正在考虑采用定量 CT 作为骨骼健康筛选的标准。未来,基于定量 CT 的有限元分析股骨强度与骨折风险预测也可能得到应用^[21]。

4.2 飞行中评估与干预

目前所有的对抗失重后骨丢失的干预措施如营养补充、药物预防、运动锻炼、机械刺激等虽然对缓解骨丢失起到一定的疗效,但尚不能完全防止骨丢失。考虑到药物的各种副作用,运动锻炼和营养补充还是重点研究方向。

有研究^[33]表明阿仑膦酸钠可能有对抗宇航员长期飞行骨质疏松的作用,由于它是和增强型阻力训练装置同时使用的,究竟发挥了何种作用尚不完全清楚,有必要进一步研究。如果确实需要在长期飞行中使用药物干预,那么唑来膦酸可能是一个选

择:(1)只需要飞行前单次静脉注射,比每周口服更加方便,没有胃肠道反应,不需要考虑失重状态下食道粘连和药物溶解问题;(2)即使使用时产生了副作用,也可以将症状控制后再让航天员飞行。

很多药物干预研究,除了在模拟失重环境下的实验室和动物试验,还需要进行严格的模拟失重下人体试验,以保证航天员安全。目前尚不推荐药物应用于飞行中骨质疏松的对抗治疗。

4.3 飞行后监测、评估与康复

航天员执行中长期任务返回地球后应立即进行骨密度检测,并定期进行检测,从而获得足够数据了解失重后骨密度变化以及后续的骨质老化,明确骨丢失程度以帮助决定是否可以再次进行飞行。由于多数航天员处于可能发生骨质增生的年龄,腰椎骨质增生会影响测定准确性,骨密度测定应在髌部进行,必要时可采用定量 CT 进行辅助。如果返回后骨密度测量 $T \leq -2.0$,或者两年后髌部定量 CT 值仍未恢复到飞行前的水平,则需要相关专家进行评估,必要时进行药物治疗。

5 小结

随着我国载人航天任务的进行以及未来深空探测计划的实施,航天员驻轨时间将不断延长,中长时间失重状态下对骨骼健康的影响必将越来越明显,多次飞行还会有累积效应,对航天员返回地球后的骨骼健康和再次执行任务造成不同程度的影响。对中、长期驻轨航天员实施从飞行前、中、后的全程骨骼健康管理和研究,提出安全有效的骨丢失预防措施,是一项重要、紧迫而又需要长期坚持的工作。

【参 考 文 献】

- [1] Cazzaniga A, Maier JAM, Castiglioni S, et al. Impact of simulated microgravity on human bone stem cells: New hints for space medicine[J]. Biochem Biophys Res. Commun, 2016, 473: 181-186.
- [2] Grimm D, Grosse J, Wehland MM, et al. The impact of microgravity on bone in humans[J]. Bone, 2016, 87: 44-56.
- [3] Vico L, Collet P, Guignandon A, et al. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts[J]. Lancet, 2000, 355: 1607-1611.
- [4] LeBlanc A, Schneider V, Shackelford L, et al. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2000, 2: 157-160.
- [5] Tsukasa T, Ryota I, Keita T, et al. Hypergravity and microgravity exhibited reversal effects on the bone and muscle mass in mice[J]. Sci Rep, 2019, 9: 6614-6624.
- [6] Schreurs AS, Shirazi-Fard Y, Shahnazari M, et al. Dried plum

- diet protects from bone loss caused by ionizing radiation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:213-243.
- [7] Shanmugarajan S, Zhang Y, Moreno-Villanueva M, et al. Combined effects of simulated microgravity and radiation exposure on osteoclast cell fusion[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18:2443-2455.
- [8] Zhang YN, Shi WG, Li H, et al. Bone loss induced by simulated microgravity, ionizing radiation and/or ultradian rhythms in the hindlimbs of rats[J]. *Biomed Environ Sci*, 2018, 31: 126-135.
- [9] Wang QS, Zhang XC, Li RX, et al. A comparative study of mechanical strain, icariin and combination stimulations on improving osteoinductive potential via NF-kappaB activation in osteoblast-like cells[J]. *Biomed Eng Online*, 2015, 21(14): 1-12.
- [10] Meyers VE, Zayzafoon M, Douglas JT, et al. RhoA and cytoskeletal disruption mediate reduced osteoblastogenesis and enhanced adipogenesis of human mesenchymal stem cells in modeled microgravity [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20: 1858-1866.
- [11] Yang X, Sun LW, Liang M, et al. The response of wnt/ β -catenin signaling pathway in osteocytes under simulated microgravity[J]. *Microgravity Sci Technol*, 2015, 27: 473-479.
- [12] Orwoll ES, Adler RA, Amin S, et al. Skeletal health in long-duration astronauts: nature, assessment, and management recommendations from the NASA Bone Summit[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 28:1243-1255.
- [13] Melton LJ, Riggs BL, Keaveny TM, et al. Structural determinants of vertebral fracture risk [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22:1885-1892.
- [14] Carpenter RD, LeBlanc AD, Evans H, et al. Long-term changes in the density and structure of the human hip and spine after long-duration spaceflight [J]. *Acta Astronautica*, 2010, 67: 71-81.
- [15] 孙长贵,陈凤喜,周建清,等. 腰椎定量CT骨密度测定与双能X线骨密度测量在老年男性骨质疏松症中的应用效果对比[J]. *临床骨科杂志*, 2018, 21(5):542-544.
- [16] Löffler MT, Jacob A, Valentinitich A, et al. Improved prediction of incident vertebral fractures using opportunistic QCT compared to DXA[J]. *Eur Radiol*, 2019, 21:1-12.
- [17] Sarioglu O, Gezer S, Sarioglu FC, et al. Evaluation of vertebral bone mineral density in scoliosis by using quantitative computed tomography[J]. *Pol J Radiol*, 2019, 84: 131-135.
- [18] Zhang X, Hua T, Zhu J, et al. Body compositions differently contribute to BMD in different age and gender: a pilot study by QCT[J]. *Arch Osteoporos*, 2019, 14:31-38.
- [19] Keyak JH, Sigurdsson S, Karlsdottir G, et al. Male-female differences in prediction of hip fracture during finite element analysis[J]. *Bone*, 2011, 48:1239-1245.
- [20] Keyak JH, Kaneko TS, Tehranzadeh J, et al. Predicting proximal femoral strength using structural engineering models [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2005, 437:219-228.
- [21] Michalski AS, Amin S, Cheung AM, et al. Hip load capacity cut-points for astronaut skeletal health nasa finite element strength task group recommendations [J]. *NPJ Microgravity*, 2019, 14:6-12.
- [22] 张平. 基于定量CT的有限元分析在骨质疏松领域研究进展[J]. *实用放射学杂志*, 2019, 35(2):316-318.
- [23] Smith SM, Wastney ME, O'Brien KO, et al. Bone markers, calcium metabolism, and calcium kinetics during extended-duration space flight on the Mir space station [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(2):208-218.
- [24] Sun Z, Li Y, Wang H, et al. miR-181c-5p mediates simulated microgravity-induced impaired osteoblast proliferation by promoting cell cycle arrested in the G2 phase [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5):3302-3316.
- [25] Smith SM, Heer MA, Shackelford L, et al. Benefits for bone from resistance exercise and nutrition in long-duration spaceflight: evidence from biochemistry and densitometry [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(9):1-11.
- [26] 李小涛,高原,赵疆东,等. 人工重力联合中等强度运动锻炼对4d头低位卧床后有氧及无氧运动能力的影响[J]. *航天医学与医学工程*, 2016, 29(2):95-100.
- [27] Keyak JH, Koyama AK, LeBlanc A, et al. Reduction in proximal femoral strength due to long-duration spaceflight [J]. *Bone*, 2009, 3:449-453.
- [28] Petersen N, Jaekel P, Rosenberger A, et al. Exercise in space: the European Space Agency approach to in-flight exercise countermeasures for long-duration missions on ISS [J]. *Extrem Physiol Med*, 2016, 5:9-17.
- [29] Laurens C, Simon C, Vernikos J, et al. Revisiting the role of exercise countermeasure on the regulation of energy balance during space flight [J]. *Front Physiol*, 2019, 10:1-13.
- [30] 郑平,李红梅. 微重力状态下骨量丢失对抗措施的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(9):1232-1239.
- [31] 吴益群,郁正刚. 各类营养物质与骨骼健康[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(9):867-874.
- [32] 李冬梅 高克加. 不同双膦酸盐类药物在骨代谢的实验研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(3): 304-308.
- [33] Leblanc A1, Matsumoto T, Jones J, et al. Bisphosphonates as a supplement to exercise to protect bone during long-duration spaceflight[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 7:2105-2114.
- [34] 刘俊丽,宋淑军,司少艳,等. 口服雷奈酸锶与胶原肽对尾鼠大鼠骨丢失的抑制效应[J]. *航天医学与医学工程*, 2015, 6: 432-436.
- [35] Wells GA1, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 1:1-11.
- [36] 朱斌,郭华,郝喜娟,等.失重性骨质疏松的发生机制及中药对其防治作用的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2012, 25(7): 611-616.
- [37] 陶飞飞,吴继功,马华松,等.变频振动在模拟微重力环境下对成骨细胞增殖和分化的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, (20)5: 504-507.
- [38] 李文苑,田永辉,高玉海,等.不同类型低频电磁场抵抗失重引起的骨流失[J]. *中国医学科学院学报*, 2019, 41(1): 11-20.
- [39] Garcia KM, Harrison MF, Sargsyan AE, et al. Real-time ultrasound assessment of astronaut spinal anatomy and disorders on the international space station[J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37(4):987-999.