

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.01.035

骨钙素对能量代谢调节的研究进展*

李倩 朱维花 月何新雨 杨祎琳 王计勇 甘肖箐[△]

(复旦大学基础医学院代谢与分子医学教育部重点实验室 上海 200032)

摘要:研究表明,骨钙素(osteocalcin)是由骨骼中成熟的成骨细胞合成并分泌的一种非胶原蛋白,在骨骼的合成和重建过程中起着重要作用。近年来研究显示,骨骼亦可作为一种分泌器官,通过分泌骨钙素,作用于胰腺、脂肪、睾丸等器官,调节能量代谢、雄性生殖能力。此外,临床研究表明,骨钙素与糖尿病、心血管疾病等也有着密切的联系。因此,本文一方面概述了骨钙素的基本特征,另一方面着重介绍了骨钙素在调节能量代谢等方面的研究进展,以便为治疗糖尿病等代谢性疾病提供新的治疗靶点。

关键词:骨钙素;未羧化的骨钙素;能量代谢

中图分类号:Q593.6;Q591.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)01-160-04

The Research Progress in Regulation of Osteocalcin on Energy Metabolism*

LI Qian, ZHU Wei, HUA Yue, HE Xin-yu, YANG Yi-lin, WANG Ji-yong, GAN Xiao-qing[△]

(Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine, Ministry of Education, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai, 200032, China)

ABSTRACT: Osteocalcin is a non-collagenous bone matrix protein which is synthesized and secreted by osteoblasts in skeleton. It plays an important role in skeleton development and bone remodeling. Recent studies demonstrate that skeleton can act as an endocrine organ to regulate multiple physiological processes of pancreas, fat and testis, such as energy metabolism and male fertility. In addition, clinical studies showed that osteocalcin was associated with diabetes and cardiovascular diseases. The present study summarized the important characteristics and recent progresses of osteocalcin in energy metabolism, thereby providing a new insight for the treatment of insulin resistance and type II diabetes.

Key words: Osteocalcin; Uncarboxylated -osteocalcin; Energy metabolism

Chinese Library Classification(CLC): Q593.6; Q591.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)01-160-04

前言

随着人们生活水平的提高,饮食摄入的不平衡、作息时间的不规律以及各方面的压力导致越来越多人的生命经受着糖尿病、心血管疾病、癌症等代谢性疾病的威胁^[1]。因此,对于糖、脂代谢方面的调节成为近年来的研究热点。一直以来,人们认为骨骼在运动、保护器官以及维持钙磷稳态等方面发挥着重要的生理功能。然而,近年来的研究发现,骨骼还可以作为一种分泌器官,通过成骨细胞合成并分泌骨钙素^[2],作用于胰腺、脂肪、肌肉、睾丸、大脑等器官,参与调节能量代谢、雄性生殖、大脑发育等方面^[3,4]。临床研究表明,健康女性血浆中骨钙素的水平与其空腹血糖及体重成负相关^[5],且2型糖尿病患者与健康人相比,血浆中骨钙素浓度都偏低^[6]。这些研究结果都论证了骨钙素在能量代谢方面的重要调节作用,然而骨钙素在调节过程中具体的分子机制还有待进一步的研究。本文一方面叙述了骨钙素的产生、分类及其基本特征,探讨其合成和分泌异常与代谢性疾病之间的关联;另一方面着重概述了骨钙素作用于胰腺、脂肪、肌肉等代谢性器官,调控糖脂等能量代谢的分子机理。此外

还简要介绍了骨钙素在雄性生殖方面的调节作用。因此,研究骨钙素调节作用的具体分子机制,可以为糖尿病、肥胖等代谢性疾病提供新的治疗靶点。

1 骨钙素的基本特征

骨钙素是由骨骼中成骨细胞合成并分泌的一种非胶原蛋白^[7],不同种属的骨钙素具有高度的保守性。人源的骨钙素在翻译后首先形成98个氨基酸残基的前体肽,其由三部分组成:第一部分是含有26个氨基酸残基的信号肽,它被内质网膜上的受体识别并与之相结合,使得翻译合成的前体肽定位到内质网上进行剪切;第二部分是含有23个氨基酸残基的信号肽,它可以将内质网上剪切后的肽段定位到细胞膜上;最后一部分是含有49个氨基酸残基的成熟形式^[8]。成熟形式的骨钙素一部分直接分泌到细胞外,另一部分在分泌之前,会在17、21和24三个谷氨酸的位点被羧基化修饰。羧化过程中至少需要两种酶的催化,一个是受体样跨膜蛋白酪氨酸磷酸酶(osteoblast protein tyrosine phosphatase, OSTPTP),一个是维生素K依赖的-谷氨酸羧化酶(γ -glutamyl carboxylase, GGCX)^[9]。因此,根据骨钙素

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31671466)

作者简介:李倩(1991-),硕士研究生,主要研究方向:生物化学与分子生物学, E-mail: 15211010021@fudan.edu.cn

[△] 通讯作者:甘肖箐(1974-),博士生导师,教授,主要研究方向:生物化学与分子生物学, E-mail: xqgan22@aliyun.com

(收稿日期:2017-04-23 接受日期:2017-05-18)

的羧化程度,骨钙素可以分为两种:羧化的骨钙素和羧化不完全及未羧化的骨钙素。骨钙素羧化后可与骨基质中钙离子形成特殊结构^[10],从而沉积在骨基质中发挥作用;而未羧化或是羧化不完全的骨钙素则被释放到血液中,通过循环作用参与代谢调节^[11]。此外,骨吸收和溶解时,破骨细胞分泌酸性物质,使得骨基质中 PH 值降低,沉积在骨基质中骨钙素可能发生脱羧反应,从骨基质中游离出来,释放入血液循环系统,参与骨钙素的代谢调节作用^[12]。本文中叙述的骨钙素即释放入血液中的未羧化或羧化不完全的骨钙素。

2 骨钙素对能量代谢的调节作用

骨钙素在成骨细胞成熟阶段大量表达,因此被作为骨形成过程中的特异标志物^[13,14]。然而,小鼠敲除骨钙素基因之后,骨形成过程并没有受到抑制^[15]。随后的众多研究也显示,骨钙素本身也不影响骨重建的过程^[16-18]。随着近几年对于骨钙素的研究发现,研究者观察到骨钙素可能在糖代谢、脂代谢及其伴随的能量代谢中发挥重要调节作用^[19,20]。可见,骨钙素虽然由骨骼中成骨细胞产生分泌,但是其作用的靶器官可能并不是骨骼,而是胰腺、脂肪、肌肉等代谢性器官。

研究表明,与野生型小鼠相比,骨钙素缺失的小鼠表现有体型肥胖、血糖升高、血浆中甘油三酯增多、胰岛素浓度下降;同时发现胰腺中胰岛素分泌减少、胰岛素靶基因的表达也相对下降;葡萄糖和胰岛素耐受性试验也显示骨钙素缺失的小鼠对血糖和胰岛素的敏感性都下降。同时体外实验表明,未羧化的骨钙素可以提高 β 细胞的增殖能力,胰岛素的分泌及敏感性,加快能量代谢^[4]。研究者将表达 OSTPTP 的基因 Esp 敲除之后,小鼠表现为低血糖、 β 细胞增多、胰岛素分泌增加、胰岛素敏感性也增加,即与骨钙素缺失型小鼠相反的表现,但是检测其骨骼中骨钙素的产生量并没有变化,而血清中未羧化的骨钙素却是增加的^[4]。这表明在骨钙素产生量不变的情况下,Esp 可能通过促进骨钙素的羧化,使得未羧化的骨钙素减少,从而对糖代谢产生负向调控的作用。根据反馈调节定律,胰岛素可能对骨骼也具有调节作用。随后研究也证实,胰岛素通过与成骨细胞表面的胰岛素受体结合,减少骨保护素的合成和分泌,促进破骨细胞的骨吸收过程,使得骨基质中酸性增强,即促进了骨钙素的脱羧化过程,使得未羧化的骨钙素浓度增加。对应的结果显示,胰岛素受体缺陷的小鼠中,未羧化的骨钙素浓度下降,骨形成过程也受到了影响;随着年龄的增长,小鼠表现出代谢异常的现象,而对这些小鼠间歇注射重组的骨钙素蛋白之后,代谢异常的现象恢复到了正常水平^[21]。以上研究表明,骨骼和胰腺之间的调节是相互的:在骨钙素和胰岛素之间存在正反馈调节,胰腺通过分泌胰岛素调节骨形成过程,而骨骼通过分泌骨钙素来调节胰腺中 β 细胞的数量及胰岛素的分泌过程。但是,骨钙素在胰岛 β 细胞中是如何上调其增殖的基因、胰岛素合成的基因,又是如何促进胰岛素分泌的,以及这过程中的信号通路及其相对应的转录因子等具体机制都需要进一步的探究。

骨钙素对脂肪组织也同样具有调节作用。研究发现,给正常小鼠持续注射重组骨钙素蛋白,小鼠胰腺中 β 细胞增多,胰岛素分泌增加,脂联素(Adiponectin)表达增加,小鼠的体重、脂肪垫质量降低以及血浆三酰甘油水平也降低;同样,给高脂喂

食产生代谢紊乱的小鼠注射骨钙素,肥胖的小鼠则完全恢复到正常的代谢水平^[22]。此外,给小鼠间歇注射未羧化的骨钙素能增加其骨骼中线粒体的数量,增加能量代谢,抵制肥胖^[23]。在 3T3-L1 脂肪细胞中,骨钙素刺激可以使过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)和 Adiponectin 的表达增加^[24]。以上表型证实了骨钙素对脂肪组织的调节作用,但骨钙素具体是调控脂肪分化还是脂代谢亦或是对其产热功能的调节,还没有足够的证据。骨钙素抵制肥胖的功效益是否可以作为新一代无副作用的减肥药,也需要进一步的临床研究。

除此之外,研究者发现在骨骼与肌肉之间也存在反馈调节作用。最初,他们发现人类和小鼠在运动过程中血液中骨钙素的浓度大大增加,但是相反,年老的人和鼠血液中未羧化的骨钙素浓度却是降低的。探究其分子机制,他们发现未羧化的骨钙素能够作用于肌肉组织,一方面促进了肌肉中肌管蛋白的合成,另一方面也促进了肌肉组织中成纤维细胞释放淋巴因子 IL-6;作为反馈调节,IL-6 一方面促进了葡萄糖和脂肪酸的产生以供肌肉组织利用,另一方面也作用于骨骼,促进骨钙素的产生和分泌^[25,26]。如此而言,年老者运动能力下降的现象便得到了科学的解释。因此,研究骨钙素在肌肉内的分子作用机制,将有可能为在运动过程中或是因年老而造成的肌萎缩提供一个新的治疗策略。更重要的是,肌肉组织是重要的葡萄糖代谢组织,运动能够促进肌细胞对于葡萄糖的吸收,研究骨钙素在肌细胞中的调控作用,尤其是对于肌细胞中葡萄糖代谢的调控作用将会加深我们对于骨钙素在生物机体代谢中调控机理的认识。

综上所述,我们认为骨钙素有可能通过对胰腺、脂肪和肌肉的调节作用来实现对生物体整体能量代谢的调节。一方面,未羧化的骨钙素通过血液循环系统作用于胰腺,促进胰岛 β 细胞的增殖和胰岛素的产生,调节葡萄糖代谢;同时骨钙素也能够促进脂肪组织分泌脂联素,增强胰岛素敏感性。另一方面,作为骨钙素的潜在作用组织,脂肪组织和肌肉组织都是葡萄糖代谢的重要器官,因此也存在这样的可能性,即骨钙素直接调控脂肪和肌肉组织对于葡萄糖的吸收和利用(图 1)。当然,骨钙素直接调控脂肪和肌肉组织的代谢活动还只是我们的一个猜测,需要深入的研究进行证实。

3 骨钙素对雄性生殖的调节作用

研究显示,未羧化的骨钙素不仅调节能量代谢过程,还参与雄性生殖过程的调节^[27]。雄性小鼠在缺失骨钙素之后,除了表现出肥胖等代谢紊乱的现象外,还表现为睾丸、附睾和精囊重量减少,精子数减少。体外实验中,研究者将成骨细胞与睾丸间充质细胞共培养,他们发现睾酮的分泌增加,但雌激素和孕激素的产生没有显著变化^[9]。另有研究发现,小鼠中将骨保护素敲除后,破骨细胞大量增加,未羧化的骨钙素的浓度增加,相对睾酮浓度,精子数增加,睾丸、附睾、精囊的重量也增加^[28]。研究其分子机制,发现未羧化的骨钙素通过调节环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)这个转录因子,并促进睾酮合成酶的表达进而调节雄性生殖的过程^[9]。但是,也有报道称胰岛素在调节生殖方面也有着促进作用^[29]。因此,骨钙素是直接还是间接通过调控胰岛素起作用还存

有争论。同样地,临床研究中也发现男性血浆中骨钙素浓度也与睾酮浓度成正相关的关系^[30]。以上研究证明,骨骼作为内分泌器官,分泌未羧化的骨钙素,对雄性的生殖能力有着促进作用。那么,研究骨钙素调节作用的具体分子机制,将有可能为男性生殖缺陷等疑难问题提供一个新的解决策略。

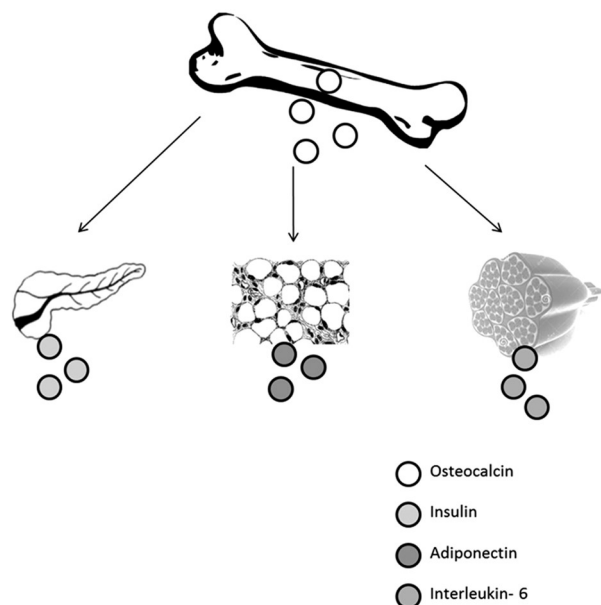


图1 骨钙素对能量代谢的调节

Fig.1 The regulation of osteocalcin on energy metabolism

4 骨钙素的调节受体

骨钙素被分泌入血液循环系统之后作用在各个靶器官,那么接受它信号的受体是谁?最近的研究表明,在 β 细胞上存在着介导骨钙素调节作用的受体(G-protein coupled receptor family C group 6 member A, GPRC6A),它属于钙蛋白偶联受体家族的成员^[31]。据报道称,GPRC6A 基因敲除的小鼠表现为骨量减少、高血糖、糖耐量降低、胰岛素抵抗和肝脂肪变性,这些表型与骨钙素缺失的小鼠表型相似,且将杂合型的 GPRC6A 和骨钙素的小鼠杂交后的后代表现出血糖不耐受的叠加效应^[32]。研究者在体外实验过程中,将 293T 细胞中过表达 GPRC6A,再用重组蛋白骨钙素对细胞进行刺激,发现与没有转染 GPRC6A 的细胞相比,胞外信号调节激酶 ERK(extracellular signal-regulated kinase)活性更高。同样,他们在野生型小鼠胰腺中分离出的 β 细胞中检测到了 GPRC6A 的表达,用骨钙素刺激后,也观察到了 ERK 活性的增高^[33]。在 3T3-L1 脂肪细胞中,骨钙素能够通过 GPRC6A 激活腺苷酸环化酶,产生环磷酸腺苷 cAMP(Cyclic Adenosine monophosphate),进一步激活 ERK,最终在转录水平增加了脂联素的表达^[24]。另有研究发现,GPRC6A 在小肠的上皮细胞中高表达,因而他们推测骨钙素可能通过 GPRC6A 上调肠促胰岛素的表达,而 GLP-1 能够促进胰岛素的分泌^[34]。因此,由以上的实验数据表明,GPRC6A 与骨钙素对胰腺的调节作用有着重要的联系。但是,至今并没有直接的证据证明骨钙素直接与 GPRC6A 结合,还需要更多的蛋白结构研究来证明骨钙素与 GPRC6A 结合。另一方面,研究者在体外实验过程中发现将 GPRC6A 过表达进 293T 细胞中,骨钙素并不

能增加 GPRC6A 的活性^[35],推测骨钙素可能并不是直接通过与 GPRC6A,而是与其他共受体结合的方式进行调节作用。综上所述,GPRC6A 是否是骨钙素的受体,作用的方式是直接还是间接,细胞内信号传导的第二信使以及核内的转录因子等分子机制都需要进一步的研究证明。

5 骨钙素的应用前景

综上所述,骨钙素的生理功能不仅仅局限于对骨骼的结构以及发育过程中的调节,它还作为一种内分泌调节激素对糖脂以及整个能量代谢和雄性生殖等过程进行调节。2 型糖尿病患者多表现肥胖、血糖高、胰岛素抵抗,而这些因素都受到骨钙素的调节。本文就骨钙素对胰腺、脂肪组织、肌肉和睾丸这几个代谢器官调节过程及其潜在的分子机制进行了总结与预想。骨钙素作为一种新型的内分泌激素,将为糖尿病的治疗提供新思路。脂肪肝或者肝脏的脂肪性病变会导致肝脏对血糖的调节能力下降甚至紊乱,而这些会导致胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生。也有研究表明,给由高脂喂食产生脂肪肝的小鼠注射骨钙素,其肝脏的脂肪积累量减少^[36],这与骨钙素的效应是一致的。那么骨钙素对于整个糖脂以及能量代谢的调节是否也作用于肝脏这个重要的代谢器官呢,这可以作为下一步的研究方向。

参考文献(References)

- [1] S O'Neill, L O'Driscoll. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies[J]. Obesity Reviews, 2015, 16(1): 1-12
- [2] Meredith L Zoch, Thomas L Clemens, Ryan C Riddle. New insights into the biology of osteocalcin[J]. Bone, 2016, 82: 42-49
- [3] Oury F, Sumara G, Sumaea O, et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton[J]. Cell, 2011, 144(5): 796-809
- [4] Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton[J]. Cell, 2007, 130(3): 456-469
- [5] Hu W W, Ke Y H, He J W, et al. Serum osteocalcin levels are inversely associated with plasma glucose and body mass index in healthy Chinese women[J]. Acta Pharmacol Sin, 2014, 35(12): 1521-1526
- [6] Gonzalez-Garcia Z M, Kullo I J, Coletta D K, et al. Osteocalcin and type 2 diabetes risk in Latinos: a life course approach [J]. Am J Hum Biol. 2015, 27(6): 859-861
- [7] Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, et al. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone[J]. Physiol Rev, 1989, 69(3): 990-1047
- [8] Le JS, Tung CH. Osteocalcin biomimic recognizes bone hydroxyapatite[J]. Chembiochem, 2011, 12(11): 1669-1673
- [9] Lee NK, Karsenty G. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism[J]. Trends of Endocrinol Metab, 2008, 19(5): 161-166
- [10] 陈家伦. 临床内分泌学 [M]. 上海科学技术出版社, 2011: 1359-1360
- [11] Chen Jia-lun, Clinical Endocrinology [M]. Shanghai science and Technology Press, 2011: 1359-1360
- [12] Du Z, Chen J, Yan F, et al. Serum bone formation marker correlation with improved Osseo integration in osteoporotic rats treated with simvastatin[J]. Clin Oral Implants Res, 2013, 24(4): 422-427
- [12] Sit D, Kadiroglu AK, Kayabasi H, et al. Relationship between bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in

- hemodialysis patients[J]. *Adv Ther*, 2007, 24(5): 987-995
- [13] Posa F, Di Benedetto A, Colaanni G, et al. Vitamin D effects on osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells from dental tissues[J]. *Stem Cell Int*, 2016, 2016: 1-9
- [14] Perez-Campo FM, May T, Zauers J, et al. Generation and characterization of two immortalized human osteoblastic cell lines useful for epigenetic studies[J]. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35(2): 150-160
- [15] Kavukcuoglu NB, Patterson-Buckendahl P, Mann AB. Effect of osteocalcin deficiency on the nanomechanics and chemistry of mouse bones[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2009, 2(4): 348-354
- [16] Malashkevich VN, Almo SC, Dowd TL. X-ray crystal structure of bovine 3 Glu-osteocalcin[J]. *Biochemistry*, 2013, 52(47): 8387-8392
- [17] Miras A, Dolores Boveda M, Leis MR, et al. Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients [J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 114(3): 483
- [18] Nikel O, Laurencin D, McCallum SA, et al. NMR investigation of the role of osteocalcin and osteopontin at the organic-inorganic interface in bone[J]. *Langmuir*, 2013, 29(45): 13873-13882
- [19] Leila C B Zanatta, Cesar L Boguszewski, Victoria Z C Borba, et al. Osteocalcin, energy and glucose metabolism[J]. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2014, 58(5): 444-451
- [20] Mizokami A, Kawakubo-Yasukochi T, Hirata M, et al. Osteocalcin and its endocrine functions [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 2952(17): 30063-30071
- [21] Pramojanee SN, Phimphilai M, Chattipakorn N, et al. Possible roles of insulin signaling in osteoblasts [J]. *Endocr Res*, 2014, 39 (4): 144-151
- [22] Y. Yasutake, A. Mizokami, T. Kawakubo-Yasukochi, et al. Long-term oral administration of osteocalcin induces insulin resistance in male mice fed a high-fat, high-sucrose diet [J]. *Am J. Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(8): 662-675
- [23] Ferron M, McKee MD, Levine RL, et al. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice[J]. *Bone*, 2012, 50(2): 568-575
- [24] Otani T, Mizokami A, Hayashi Y, et al. Signaling pathway for adiponectin expression in adipocytes by osteocalcin [J]. *Cell Signal*, 2015, 27(3): 532-544
- [25] Mera P, Laue K, Ferron M, et al. Osteocalcin Signaling in Myofibers Is Necessary and Sufficient for Optimum Adaptation to Exercise[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(6): 1078-1092
- [26] Mera P, Laue K, Wei J, et al. Osteocalcin is necessary and sufficient to maintain muscle mass in older mice [J]. *Mol Metab*, 2016, 5(10): 1042-1047
- [27] Karsenty G, Oury F. Regulation of male fertility by the bone-derived hormone osteocalcin[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 382(1): 521-526
- [28] Oury F, Ferron M, Huizhen W et al. Osteocalcin regulates murine and human fertility through a pancreas-bone-testis axis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(6): 2421-2433
- [29] Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 316(2): 180-186
- [30] Buday B, Pach FP, Literati-Nagy B, et al. Serum osteocalcin is associated with improved metabolic state via adiponectin in females versus testosterone in males. Gender specific nature of the bone-energy homeostasis axis[J]. *Bone*, 2013, 57(1): 98-104
- [31] Pi M, Kapoor K, Ye Ret, et al. Evidence for Osteocalcin Binding and Activation of GPRC6A in β -Cells [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(5): 1866-1880
- [32] Wei J, Hanna T, Suda N, et al. Osteocalcin promotes β -cell proliferation during development and adulthood through Gprc6a[J]. *Diabetes*, 2014, 63(3): 1021-1031
- [33] Jorgensen S, Have CT, Underwood CR, et al. Genetic Variations in the Human G Protein-coupled Receptor Class C, Group 6, Member A (GPRC6A) Control Cell Surface Expression and Function [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(4): 1524-1534
- [34] Mizokami A, Yasutake Y, Chishaki S, et al. Oral administration of osteocalcin improves glucose utilization by stimulating glucagon-like peptide-1 secretion[J]. *Bone*, 2014, 69: 68-79
- [35] Rueda P, Harley E, Lu Y, et al. Murine GPRC6A Mediates Cellular Responses to L-Amino Acids, but Not Osteocalcin Variants [J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(1): e0146846
- [36] Bo Zhou, Huixia Li, Lin Xu, et al. Osteocalcin Reverses Endoplasmic Reticulum Stress and Improves Impaired Insulin Sensitivity Secondary to Diet-Induced Obesity Through Nuclear Factor- κ B Signaling Pathway[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(3): 1055-1068

· 重要信息 ·

《现代生物医学进展》2018 年封面设计说明

本次封面设计使用了两张图片并做了切割处理,照片其一是参照意大利艺术家达芬奇的著名素描作品《维特鲁威人》所做的人体骨骼和形态示意图,图中的人体形态与时钟有相似之处,图二为时钟与人脑的组合,这两幅图片都在强调人体与时间的联系。长久以来人们便认识到:包括人类在内的生物有一个内部生物钟,能帮助生物预测和适应外界节奏规律。当外部环境和内部生物钟出现不匹配,就会出现相应紊乱,并增加许多疾病的风险。2017 年 10 月 2 日,诺贝尔生理学或医学奖授予了美国生物学家 Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash 和 Michael W. Young,以奖励他们在发现“昼夜节律控制分子机制”方面的贡献。他们找到了一个能控制日常生物节律的基因,这种基因所编码的蛋白在细胞中会随时间变化,就像是细胞内部生物节律时钟的发条。本年度的杂志封面选择生物节律为主题,凸显了《现代生物医学进展》随时关注着生物医学发展的脚步,时刻保持在该研究领域的前沿。