

· 综述 ·

# 节律基因调控成骨和破骨活动机制的研究进展

胡巍 王译凡 袁一方 李影 郭斌

中国人民解放军总医院口腔科 北京 100853

[摘要] 人的近日节律系统是以节律基因为核心, 调控24 h体内多种节律性生理活动的主要机制。成骨活动与破骨活动两者的动态平衡是骨组织行使功能的基础。节律基因与成骨和破骨活动关系密切, 在骨重建中起到重要调控作用, 可能为骨再生医学的调控靶点。本文将综述近日节律系统的构成及近年研究节律基因调控成骨和破骨活动机制的新进展, 可能为骨再生重建治疗提供新的思路。

[关键词] 生物节律; 节律基因; 成骨分化; 破骨细胞

[中图分类号] Q 753 [文献标志码] A [doi] 10.7518/gjkq.2019006



开放科学(资源服务)  
标识码(OSID)

**Research progress on regulatory mechanism of the circadian clock genes on osteogenesis and bone resorption** Hu Wei, Wang Yifan, Yuan Yifang, Li Ying, Guo Bin. (Dept. of Stomatology, The People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China)

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (81470754).

[Abstract] The internal circadian timing system of human is a major regulatory network mainly interacting circadian genes for regulating 24 h rhythms of many metabolic and physiological processes. The dynamic balance of osteogenesis and bone resorption is the foundation of normal bone function. The circadian genes, which are closely related to osteogenesis and bone resorption, play an essential regulatory role in bone remodeling and may be targets of bone regenerative medicine. This review focuses on the circadian timing system structure and the recent progress of research on regulatory mechanism of osteogenesis and bone resorption. We aim to possibly determine a novel approach for bone reconstruction and regenerative therapy.

[Key words] biorhythms; circadian gene; osteogenic differentiation; osteoclast

生物节律系统是为适应外界规律性环境变化, 如光线、进食等, 而形成的以节律基因为核心, 管控生物体内的节律性生理和行为活动的机制。人的近日生物节律即生物钟, 以大约24 h为周期, 适应地球的自转<sup>[1-2]</sup>。

生物节律系统被认为是管控细胞功能的主要机制之一, 可调控体内广泛细胞的节律性生理过程, 包括内分泌、代谢、免疫、心率、血压、体温等<sup>[3-4]</sup>。节律紊乱与多种疾病发生有关, 诸如睡眠障碍、阿尔茨海默病、心血管疾病、糖尿病等疾病, 还可能影响肿瘤发生<sup>[5-7]</sup>。

生物节律对骨组织代谢也具有重要意义, 研

究<sup>[8]</sup>发现, 节律基因可直接或间接影响骨组织密度等表型参数; 另一方面, 成骨细胞节律基因表达, 调控下游一系列节律相关的细胞信号通路; 破骨细胞参与的骨吸收活动由很多激素及细胞因子等控制, 也呈现出一定的生物节律性<sup>[9]</sup>。骨形成与骨吸收活动的动态平衡维持了骨组织的正常生长及代谢活动, 否则可能引起骨组织硬化、骨质疏松及退化吸收等疾病<sup>[8,10]</sup>。

本文将对节律基因参与影响骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞代谢的相关机制研究进展作一综述。

## 1 节律基因的构成

人体全身的细胞几乎都具有生物节律, 生物节律的中央控制中枢位于下丘脑的视交叉上核,

[收稿日期] 2018-08-21; [修回日期] 2019-02-25

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81470754)

[作者简介] 胡巍, 医师, 硕士, Email: huwei1109@126.com

[通信作者] 郭斌, 主任医师, 博士, Email: guobin0408@126.com

接收从视网膜至下丘脑路径传入的外界环境光线信号和社会环境信号等,通过神经元信号和体液信号的传递调控大脑其余部位和周围组织细胞的生物节律。

周围组织细胞还可接收并整合其他的生物刺激和信号以调控细胞自身的生物节律<sup>[11-12]</sup>。研究<sup>[5]</sup>发现,当体内的器官组织不接收外界环境信号时,节律性生理过程依然继续维持,归结于体内本身存在一个生物节律系统以预测昼夜循环和外界环境变化。

生物节律系统可以理解为一个整合系统,统一存在于中央中枢以及周围组织细胞中,起于节律基因以约24 h为周期的高低波动表达,通过下游节律控制基因以及信号通路,最终实现节律性的生理行为输出<sup>[13]</sup>。从细胞水平上来讲,生物节律是由一系列基因所形成的,即节律基因,其主要特点是以约24 h波动表达的时间周期效应,包括Bmal1、Clock、Per、Cry、Rev-erba、ROR基因等<sup>[14]</sup>。

节律的形成机制是由于节律基因及其编码的蛋白质转录因子构成连锁的负反馈转录翻译调控环路,Bmal1基因是负反馈环路中重要的正性调控基因,其编码的转录因子脑和肌肉芳香烃受体核转运样蛋白(brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein, BMAL1)为负反馈环路中重要的正性调控因子,BMAL1和另一转录因子CLOCK形成异质二聚体,在细胞核中可激活Per和Cry基因转录,而后两者负调控前者异质二聚体的转录表达<sup>[1]</sup>。

另外,Bmal1、Rev-erba、ROR基因也构成一个反馈调节环,Rev-erba基因的转录翻译负性调控Bmal1基因,而ROR基因的转录翻译正性激活Bmal1基因<sup>[3]</sup>。

在转录翻译后异质二聚体经历一系列磷酸化、泛素化、乙酰化及蛋白酶体介导降解等过程,实现周期调控<sup>[15-17]</sup>。各个节律基因及其表达物,相互促进或抑制转录翻译活性而构成的网络,最终实现细胞和分子水平的周期节律性。

很多其他基因虽然不是节律基因,但是可受节律基因直接或间接调控,比如作为节律基因的下游基因,或是作为受节律基因调控的转录因子的目的基因等,这类基因被称为节律控制基因<sup>[5]</sup>。节律控制基因常常对于特定组织中的节律性生理活动具有重要作用<sup>[14]</sup>。

## 2 成骨分化

### 2.1 骨髓间充质干细胞

间充质干细胞是一种多功能干细胞,可多向分化为成软骨细胞、成骨细胞、脂肪细胞等,对骨组织的生长和代谢平衡具有重要意义。目前可从多种组织中分离培养,包括骨髓组织、牙髓组织、肌肉组织、脐带等<sup>[18]</sup>。

诸多学者研究发现,各个节律基因的表达异常会引起骨髓间充质干细胞的生物学性能改变。有学者<sup>[19]</sup>用体外血清休克的方法,证实骨髓间充质干细胞中存在关键节律基因的负反馈调节机制。

基因Clock或基因Per沉默后,成骨标志物诸如碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、骨钙蛋白(osteocalcin, OCN)、Runt相关转录因子(runt-related transcription factor, RUNX)2没有明显变化。虽然试验表明并未影响成骨分化,但抑制成脂相关转录因子脂肪酸结合蛋白4、过氧化物酶体增殖剂激活受体的表达,表明节律基因Clock和Per与成脂分化具有相关性。Samsa等<sup>[8]</sup>敲除小鼠节律基因Bmal1后发现,骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化能力受损。另有研究<sup>[20]</sup>表明,节律基因还可影响骨髓间充质干细胞的迁移能力和细胞周期。

此外,ROR和Rev-erba基因在骨髓间充质干细胞中也有表达,研究<sup>[21]</sup>发现在成骨诱导中ROR基因表达增加而Rev-erba基因表达降低,体内实验敲除小鼠ROR基因后,发现小鼠骨密度降低,但未阐明ROR基因具体如何影响成骨的机制。还有研究<sup>[22]</sup>发现,基因Rev-erba可影响骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化,过表达Rev-erba基因后发现抑制骨髓间充质干细胞的晚期成骨活动,成骨后期转录因子骨涎蛋白表达下降。

目前有诸多研究表明,节律基因对骨髓间充质干细胞的影响机制与Wnt信号通路关联紧密。Li等<sup>[23]</sup>研究表明,2型糖尿病大鼠的骨髓间充质干细胞节律基因Bmal1表达降低,Bmal1基因可抑制糖原合成酶激酶(glycogen synthase kinase, GSK)-3 $\beta$ 的表达而激活Wnt信号通路,过表达Bmal1可促进成骨标志物ALP、OCN、RUNX2转录因子的表达,继而部分恢复2型糖尿病微环境下的骨髓间充质干细胞的成骨分化能力。一方面GSK-3 $\beta$ 是Wnt

经典信号通路的抑制蛋白,另一方面GSK-3 $\beta$ 可磷酸化基因Bmal1以维持正常周期节律,GSK-3 $\beta$ 的表达与节律基因Bmal1的表达呈逆相关,因此可能为节律基因调控Wnt信号通路的关键点<sup>[24]</sup>。He等<sup>[22]</sup>也证实了节律基因Rev-erba与Wnt信号通路的相关性,Rev-erba基因抑制Wnt信号通路,而在节律基因网络中,Rev-erba抑制Bmal1的转录激活。

此外,p53/p21信号通路可调控骨髓间充质干细胞的衰老和凋亡,Bmal1基因表达降低引起交感神经生物钟轴失调从而抑制p53表达<sup>[25]</sup>。转化生长因子- $\beta$ 超家族的下游信号传导蛋白Smad的表达在骨髓间充质干细胞中具有节律性,BMAL1/CLOCK异质二聚体可促进Smad3的表达,推测节律基因可通过对Smad家族的调控影响骨髓间充质干细胞的成骨分化<sup>[26]</sup>。另有研究<sup>[27]</sup>发现,Clock基因激活核因子(nuclear factor,NF)- $\kappa$ B经典信号通路,NF- $\kappa$ B信号通路介入细胞的凋亡、炎症及成骨破骨活动等,可能参与影响骨重建中的调控机制。

## 2.2 成骨细胞

成骨细胞起源于骨髓间充质干细胞,是在骨形成过程中的主要功能细胞,其合成、分泌及矿化骨基质,在骨形成及骨重建中发挥重要作用。研究<sup>[28]</sup>发现,山羊下颌骨成骨细胞的增殖具有昼低夜高的节律性,且牵张成骨处理后成骨细胞仍具有昼夜节律性变化。骨形成与骨重建代谢活动,一方面可通过成骨细胞和破骨细胞分泌的细胞因子、生长因子等小分子信号调控,另一方面还可以通过1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>(1,25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>,1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)、甲状旁腺激素、瘦素等调控<sup>[29-30]</sup>。

研究<sup>[31]</sup>显示,节律基因Clock可通过蛋白质二硫键异构酶(protein disulfide isomerase,PDI)A3调控骨形成活动。Pdia3基因被证明是受节律控制的基因,也属于节律控制基因,节律基因Clock可激活Pdia3基因的转录<sup>[29]</sup>。敲除Pdia3基因后会引诸如骨骺生长板减小和骨量降低等成骨紊乱,表明PDIA3在骨生长与代谢中具有很重要的作用。PDIA3在Ca<sup>2+</sup>依赖的膜通道中可作为受体结合1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,继而激活Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖的蛋白激酶(calmodulin-dependent protein kinases,CaMK),CaMK可促进成骨细胞的分化。敲除Clock基因后,Pdia3表达减少,引起成骨细胞凋亡相关基因caspase3、caspase8等表达增加,促进细胞凋亡且血浆ALP活性降低。而在Clock基因被

敲除后,成骨相关标志基因Runx2、ALP等和破骨相关标志基因Acp5、Nfac1等以及血钙浓度没有显著改变,这说明Clock基因敲除后引起的骨异常不是由成骨或破骨功能基因异常引起的<sup>[29-31]</sup>。

生物节律还可参与介导瘦素调控骨形成的过程中。瘦素是肥胖基因编码的蛋白质,主要由白色脂肪组织合成和分泌。瘦素也可调控骨重建,Fu等<sup>[32]</sup>研究发现,成骨细胞在敲除Per基因后,成骨量增加。缺少Per基因的小鼠骨量增加且引起脑室内瘦素浸润增多,成骨细胞中的节律基因表达受交感神经系统和瘦素调控,瘦素上调AP-1基因和周期蛋白D1的表达,促进成骨细胞增殖和骨形成活动。

诸多研究均发现,交感神经系统可调控骨重建活动。Komoto等<sup>[9]</sup>发现,交感神经系统和地塞米松可刺激成骨细胞中节律基因的表达和节律周期的波动。交感神经系统对成骨细胞的作用为抑制成骨细胞的增殖,引起骨量减少<sup>[33]</sup>。Hirai等<sup>[34]</sup>进一步研究发现,交感信号兴奋后,可上调转录因子白细胞介素(interleukin,IL)-3的表达,后者与节律基因Per和Bmal1相互影响,最终会负性调控2型环氧化酶的生成。

另有研究<sup>[35]</sup>发现,Rev-erba基因对 $\alpha$ 1肾上腺素受体信号也有一定调控作用,激活肾上腺素受体信号,可上调转录因子IL-3的表达,引起骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)4表达降低。另外,瘦素还能调控交感神经系统,间接影响骨形成<sup>[36]</sup>。此外有学者<sup>[37]</sup>研究发现,过表达节律基因Bmal1在成骨细胞中可上调转录因子Runx2的表达,且Bmal1基因可促进BMP2的表达,从而促进成骨细胞的分化。但关于节律基因如何影响成骨细胞中的下游基因及信号通路,仍需进一步的研究。

## 3 破骨吸收

破骨细胞起源于骨髓中髓系祖细胞分化的单核巨噬细胞,由多个单核巨噬细胞融合形成,主要行使骨吸收的功能,与成骨细胞协同作用维持正常骨代谢活动。

破骨细胞分化需要2个基本信号分子,细胞集落刺激因子-1和NF- $\kappa$ B受体激活蛋白配体(receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand,RANKL)<sup>[38]</sup>。破骨细胞表达特异性标志物,抗酒石酸酸性磷酸酶与

组织蛋白酶 (cathepsin, CTS) K等。RANKL激活多种下游信号分子, 包括原癌基因c-fos、NF- $\kappa$ B、活化T细胞核因子 (nuclear factor of activated T cell, NFAT) c1等<sup>[39]</sup>。研究<sup>[5]</sup>发现, CTSK和NFATc1的表达也具有节律性, 属于节律控制基因。破骨细胞敲除基因Bmal1后会减弱破骨细胞的骨吸收功能, 并未显著影响钙代谢通路, 而破骨细胞功能标志基因如Nfatc1和Acp5表达减少, 这进一步证实了BMAL1/CLOCK异二聚体可促进基因Nfatc1的转录激活。值得关注的是, Bmal1基因敲除后, 其余节律基因如Clock、Per等表达并未显著改变, 说明Bmal1基因调控破骨细胞相关功能基因与调控生物节律彼此独立。破骨细胞类固醇受体共激活家族 (steroid receptor coactivator, SRC) 与BMAL1/CLOCK异二聚体协同作用, 可上调Bmal1基因和NFATc1的表达, 起到间接促进破骨细胞功能的作用。SRC-2之前已被证实在肝脏中与BMAL1/CLOCK异二聚体相互作用, 呈现节律性表达, 也属于节律控制基因<sup>[39]</sup>。

另有研究<sup>[40]</sup>发现, 糖皮质激素在视交叉上核传递节律信号至周围组织破骨细胞的过程中也具有重要作用, 调控节律可能主要通过调控CTSK和NFATc1来实现。研究<sup>[33]</sup>指出, 交感神经系统对成骨和破骨活动都有影响, 交感神经系统促进破骨吸收, 同时抑制成骨分化。

骨髓间充质干细胞和成骨细胞也参与对破骨细胞的调控, 一方面它们受节律基因的影响, 另一方面它们可以表达骨保护素, 抑制NF- $\kappa$ B受体活化因子/RANKL信号通路<sup>[40-41]</sup>。目前对节律基因调控破骨细胞的研究较少, 尚需更多深入的研究。

#### 4 小结

成骨活动和破骨活动的动态平衡是对骨重建和骨组织正常行使功能的基础, 也是受体内节律系统管控的生理活动之一。

目前研究认为, 节律基因与成骨活动和破骨活动都有密切联系, 但各个节律基因具体如何调控下游基因及信号通路的分子机制仍需完善和进一步探究, 而关于节律基因如何影响破骨活动的机制研究较少。

另一方面, 也需要未来探究骨重建环境下各个基因如何相互影响的机制。解析节律基因与骨重建活动的作用机制, 使节律基因可能成为调控

骨再生的作用靶点, 将有助于开拓治疗骨组织疾病的新思路。

#### 5 参考文献

- [1] Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks[J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 517-549.
- [2] Fuhr L, Abreu M, Pett P, et al. Circadian systems biology: when time matters[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2015, 13: 417-426.
- [3] Borgs L, Beukelaers P, Vandenbosch R, et al. Cell "circadian" cycle: new role for mammalian core clock genes[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(6): 832-837.
- [4] Maury E, Hong HK, Bass J. Circadian disruption in the pathogenesis of metabolic syndrome[J]. *Diabetes Metab*, 2014, 40(5): 338-346.
- [5] Mazzocchi G, Paziienza V, Vinciguerra M. Clock genes and clock-controlled genes in the regulation of metabolic rhythms[J]. *Chronobiol Int*, 2012, 29(3): 227-251.
- [6] Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, et al. The genetics of circadian rhythms, sleep and health[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(R2): R128-R138.
- [7] Khaper N, Bailey CDC, Ghugre NR, et al. Implications of disturbances in circadian rhythms for cardiovascular health: a new frontier in free radical biology [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 119: 85-92.
- [8] Samsa WE, Vasanti A, Midura RJ, et al. Deficiency of circadian clock protein BMAL1 in mice results in a low bone mass phenotype[J]. *Bone*, 2016, 84: 194-203.
- [9] Komoto S, Kondo H, Fukuta O, et al. Comparison of  $\beta$ -adrenergic and glucocorticoid signaling on clock gene and osteoblast-related gene expressions in human osteoblast[J]. *Chronobiol Int*, 2012, 29(1): 66-74.
- [10] Song C, Wang J, Kim B, et al. Insights into the role of circadian rhythms in bone metabolism: a promising intervention target[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 9156478.
- [11] Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals[J]. *Nature*, 2002, 418(6901):

- 935-941.
- [12] Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL, et al. PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(15): 5339-5346.
- [13] Lowrey PL, Takahashi JS. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2004, 5: 407-441.
- [14] Takahashi JS. Molecular components of the circadian clock in mammals[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(Suppl 1): 6-11.
- [15] Luo W, Li Y, Tang CH, et al. CLOCK deubiquitylation by USP8 inhibits CLK/CYC transcription in *Drosophila*[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(22): 2536-2549.
- [16] Robles MS, Humphrey SJ, Mann M. Phosphorylation is a central mechanism for circadian control of metabolism and physiology[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(1): 118-127.
- [17] Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L, et al. The orphan nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator[J]. *Cell*, 2002, 110(2): 251-260.
- [18] Murray IR, West CC, Hardy WR, et al. Natural history of mesenchymal stem cells, from vessel walls to culture vessels[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(8): 1353-1374.
- [19] Weger M, Diotel N, Dorsemans AC, et al. Stem cells and the circadian clock[J]. *Dev Biol*, 2017, 431(2): 111-123.
- [20] Boucher H, Vanneaux V, Domet T, et al. Circadian clock genes modulate human bone marrow mesenchymal stem cell differentiation, migration and cell cycle[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146674.
- [21] Meyer T, Kneissel M, Mariani J, et al. *In vitro* and *in vivo* evidence for orphan nuclear receptor ROR $\alpha$  function in bone metabolism[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(16): 9197-9202.
- [22] He Y, Lin F, Chen Y, et al. Overexpression of the circadian clock gene *Rev-erba* affects murine bone mesenchymal stem cell proliferation and osteogenesis[J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(10): 1194-1204.
- [23] Li X, Liu N, Wang Y, et al. Brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein-1 cooperates with glycogen synthase kinase-3 $\beta$  to regulate osteogenesis of bone-marrow mesenchymal stem cells in type 2 diabetes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 440: 93-105.
- [24] Sahar S, Zocchi L, Kinoshita C, et al. Regulation of BMAL1 protein stability and circadian function by GSK3 $\beta$ -mediated phosphorylation[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8561.
- [25] Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes[J]. *Nature*, 2010, 466(7306): 627-631.
- [26] Sato F, Sato H, Jin D, et al. Smad3 and Snail show circadian expression in human gingival fibroblasts, human mesenchymal stem cell, and in mouse liver [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 419(2): 441-446.
- [27] Spengler ML, Kuropatwinski KK, Comas M, et al. Core circadian protein CLOCK is a positive regulator of NF- $\kappa$ B-mediated transcription[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(37): E2457-E2465.
- [28] 龙洁, 田卫东, 郑晓辉, 等. 牵张成骨对山羊下颌骨成骨细胞增殖节律的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2003, 21(2): 144-146, 152.
- Long J, Tian WD, Zheng XH, et al. Effect of distraction osteogenesis on circadian rhythm of proliferation index of mandibular osteoblast in goat[J]. *West Chin J Stomatol*, 2003, 21(2): 144-146, 152.
- [29] Wang Y, Nizkorodov A, Riemenschneider K, et al. Impaired bone formation in *Pdia3* deficient mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112708.
- [30] Santana-Codina N, Carretero R, Sanz-Pamplona R, et al. A transcriptome-proteome integrated network identifies endoplasmic reticulum thiol oxidoreductase (ERp57) as a hub that mediates bone metastasis [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12(8): 2111-2125.
- [31] Yuan G, Hua B, Yang Y, et al. The circadian gene clock regulates bone formation via PDIA3[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(4): 861-871.
- [32] Fu L, Patel MS, Karsenty G. The circadian modulation of leptin-controlled bone formation[J]. *Prog Brain Res*, 2006, 153: 177-188.

- [33] Hirai T. Regulation of clock genes by adrenergic receptor signaling in osteoblasts[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(1): 120-126.
- [34] Hirai T, Tanaka K, Togari A.  $\beta$ -adrenergic receptor signaling regulates Ptg2 by driving circadian gene expression in osteoblasts[J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt 17): 3711-3719.
- [35] Hirai T, Tanaka K, Togari A.  $\alpha$ 1-adrenergic receptor signaling in osteoblasts regulates clock genes and bone morphogenetic protein 4 expression through up-regulation of the transcriptional factor nuclear factor IL-3 (Nfil3)/E4 promoter-binding protein 4 (E4BP4)[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(24): 17174-17183.
- [36] Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system[J]. *Cell*, 2002, 111(3): 305-317.
- [37] Min HY, Kim KM, Wee G, et al. Bmal1 induces osteoblast differentiation via regulation of BMP2 expression in MC3T3-E1 cells[J]. *Life Sci*, 2016, 162: 41-46.
- [38] Cappellen D, Luong-Nguyen NH, Bongiovanni S, et al. Transcriptional program of mouse osteoclast differentiation governed by the macrophage colony-stimulating factor and the ligand for the receptor activator of NFkappa B[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(24): 21971-21982.
- [39] Xu C, Ochi H, Fukuda T, et al. Circadian clock regulates bone resorption in mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(7): 1344-1355.
- [40] Fujihara Y, Kondo H, Noguchi T, et al. Glucocorticoids mediate circadian timing in peripheral osteoclasts resulting in the circadian expression rhythm of osteoclast-related genes[J]. *Bone*, 2014, 61: 1-9.
- [41] Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(2): 155-192.

( 本文编辑 张玉楠 )

## 《国际口腔医学杂志》加入开放科学计划

《国际口腔医学杂志》从2018年11月起正式加入开放科学计划，将通过在文章上添加开放科学（资源服务）标识码（OSID码），为读者和作者提供一个与业界同行交流学术研究成果的途径，同时提供系列增值服务，提升论文的科研诚信度。

开放科学计划是国家新闻出版署出版融合发展（武汉）重点实验室发起的一项促进学术交流、推动科研诚信的计划。通过扫描OSID码，作者可以使用电脑或手机上传简短的语音、视频、文字介绍，更加立体地展示和传播科研成果，弥补纸刊载体的局限性，也可与本专业其他研究人员互动、交流，提升论文的阅读量和下载量和引用率，扩大论文和作者的影响力，同时让科研过程可追溯，提升研究成果的诚信度。

读者通过微信扫描论文上的OSID码，可看到作者对文章的介绍，向作者提问，针对有探讨价值之处与作者进一步互动沟通。

科技期刊数字化是期刊发展的必经之路，随着移动互联网的普及，二维码作为纸质版和数字化产品的纽带，为读者和作者提供了一个方便、快捷的交流通道以及更加丰富的内容表现形式。《国际口腔医学杂志》加入开放科学计划，一方面能给读者带来全新的阅读和讨论体验，另一方面能使作者更严肃负责地对待所著论文，促进优秀论文更好地传播，具有双向的促进作用。

《国际口腔医学杂志》编辑部