

•综述•

线粒体 DNA 甲基化在骨骼系统中的作用机制

梅嘉伦 张长青 高俊杰

摘要 线粒体作为细胞内最关键的能量代谢细胞器,可在通过氧化磷酸化(OXPHOS)生成三磷酸腺苷(ATP)、调控细胞凋亡和维持钙平衡等方面发挥重要作用,而线粒体DNA(mtDNA)可深度调控线粒体基本功能。mtDNA也可受到精准调控,其甲基化是一种重要的表观遗传机制。近年来越来越多的研究表明,mtDNA的表观遗传学修饰可参与多种骨骼系统疾病的发生与发展。该文将从饮食、代谢、发育衰老等多个维度探讨mtDNA甲基化对骨骼系统的潜在影响,为未来预防和个性化治疗骨骼系统疾病提供新方向。

关键词 线粒体基因;甲基化;骨骼系统;线粒体;骨发育;骨代谢

DOI: 10.3969/j. issn. 1673-7083. 2024. 02. 012

1 线粒体 DNA 与骨骼系统的关系

线粒体是细胞内的双层膜细胞器,具有通过氧化磷酸化(OXPHOS)生成细胞能量三磷酸腺苷(ATP)、调控细胞凋亡以及产生活性氧(ROS)等作用。作为细胞内唯一的半自主细胞器,线粒体拥有独立的基因组,因此线粒体的功能同时也会受到线粒体DNA(mtDNA)的精准调控^[1]。mtDNA包含37个基因,其中13个为电子传递链(ETC)所需的多肽以及核糖体RNA和转运RNA的编码基因^[2]。与核DNA相比,mtDNA仅有3个启动子区域,即编码*L-strand*基因的LSP以及编码*H-strand*基因的HSP1和HSP2。这些启动子区域位于1124-bp的线粒体位移环(D-loop)区域内,同时包含*H-strand*的复制起点。mtDNA的转录和复制可受到线粒体RNA聚合酶、转录因子、mtDNA维护因子、特异性转录因子以及转录终止因子等一系列核DNA编码的蛋白质的调控^[3]。上述机制可共同确保线粒体遗传信息的稳定传递和功能的适当执行。

线粒体功能在维持骨骼系统健康方面具有重要意义^[4]。在骨生长和修复过程中,线粒体对骨细胞代谢、增殖和分化至关重要^[5]。深入研究线粒体与骨骼系统的相互作用不仅有助于深入理解线粒体在骨骼系统中的作用,也可为未来探讨骨骼系统健康影响因素及骨相关疾病治疗提供新视角。

2 mtDNA 甲基化

DNA甲基化是通过在胞嘧啶上添加甲基基团形成5-甲基胞嘧啶的一种表观遗传机制^[6]。这一过程以S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,由DNA甲基转移酶(DNMT)介导完成^[7]。在核基因组中,DNA甲基化主要发生在胞嘧啶的CpG位点上^[8]。胞嘧啶甲基化与基因启动子区域的CpG岛甲基化通常会抑制基因表达有关^[9]。DNA甲基化还可发生在核基因组的非CpG位点(CpA、CpT和CpC),但非CpG位点甲基化仅限于发生在神经元、胶质细胞和胚胎干细胞等特定类型的细胞^[10]。

mtDNA的结构和性质不同于核基因组,且缺乏组蛋白,故对于线粒体是否存在表观遗传机制一直存在争议^[11]。然而,线粒体可为细胞核提供β-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、ATP等重要代谢产物,这些都是表观遗传过程所需的共底物^[12]。尽管线粒体组织不依赖于组蛋白,但mtDNA可与多种蛋白质相互作用,形成核小体结构^[13]。研究表明,DNA甲基化与*TFAM*基因对mtDNA的可及性相关,可以调控mtDNA复制^[14]。近期的研究发现,在线粒体中存在与DNMT1同源的线粒体亚型,称为mtDNMT1(mtDNA-MT1)^[15-16]。值得注意的是,mtDNMT1与mtDNA的结合方式与CpG二核苷酸密度相关^[17-19]。此外,当DNMT1结合到D-loop控制区时,会引起mtDNA甲基化,该甲基化过程可以调控*MT-ND6*和*MT-ND1*基因表达^[20]。此外,研究人员在线粒体中还发现了DNMT3A和DNMT3B的存在^[21-23]。然而,mtDNA甲基化与核DNA甲基

作者单位:200233, 上海交通大学医学院附属第六人民医院骨科、显微外科研究所

通信作者:高俊杰 E-mail: colingji@163.com

张长青 E-mail: zhangcq@sjtu.edu.cn

化存在一些差异,如 mtDNA 的非 CpG 位点甲基化水平较 CpG 位点甲基化水平更高^[16,22]。进一步了解 mtDNA 的甲基化机制对更好地理解线粒体功能的调控至关重要。

3 mtDNA 甲基化对骨骼系统的影响

3.1 mtDNA 甲基化对骨发育和骨衰老的影响

已有研究表明,DNA 甲基化与发育和衰老有关^[6]。一些新的研究显示,mtDNA 甲基化也会参与发育和衰老的进程。近期的研究发现,在胚胎围植入期 mtDNA 会经历新的甲基化,可以在围植入窗口期保护 mtDNA 免受过度氧化损伤。在上述过程中,DNMT3A 和 DNMT3B 会进入线粒体,并以独特的线粒体定位序列与 mtDNA 结合,从而实现新的 mtDNA 甲基化催化。这一过程不仅可与增强的线粒体氧化应激同时发生^[24],还可能在骨骼系统的形成和维护中发挥一定的作用。由此初步推测,新的 mtDNA 甲基化可能在胚胎发育阶段对骨骼系统的正常形成和功能维持发挥某种保护作用。另一项研究发现,新生儿胎盘 mtDNA 拷贝数较低,而 D-loop 区域的 CpG15 位点和细胞色素 C 氧化酶 III 基因的 CpG6 位点甲基化率较高,上述情况均与巨大儿风险显著相关^[25],提示 mtDNA 甲基化可能对骨骼系统发育和生长具有一定的调控作用。

有研究发现,慢性氧化应激导致的线粒体 CpG 岛甲基化缺失可能是间充质干细胞(MSC)老化的重要生物标志^[26]。另有研究发现,mtDNA 甲基化后的 COX2 基因下调与 MSC 衰老相关,而 DNMT 抑制剂可以延缓 MSC 的衰老过程^[27]。由于 MSC 在骨骼系统中具有重要的再生和修复功能,这一发现提示 mtDNA 甲基化可能参与调控 MSC 的老化过程,从而影响骨骼系统的健康。人体衰老相关研究发现,年长女性群体的 *MT-RNR1* 基因甲基化水平更高,其死亡风险也明显更高^[28]。另一项研究也发现,mtDNA 在 133 个 CpG 位点中有 54 个位点的甲基化水平较低且存在变异,而 12S 核糖体 RNA 基因中 2 个 CpG 位点(M1215 和 M1313)的甲基化水平与个体年龄呈负相关^[29]。上述研究均表明,mtDNA 甲基化或许可以作为衰老的表观遗传标志,而衰老与骨骼健康之间存在密切关联。因此,mtDNA 甲基化在骨骼系统衰老和相关疾病中的具体作用有待深入研究。

3.2 mtDNA 甲基化对骨疾病的影响

诸多研究均提示,饮食可引起 mtDNA 甲基化

的变化。研究发现,不同脂肪来源和成分的饮食可以显著影响 mtDNA 的甲基化水平。以大黄鱼为例,摄入橄榄油和辣椒籽油的组别会呈现出肝脏中线粒体 tRNA 和 NAD(H)脱氢酶 4L 编码区甲基化水平升高,同时 12S 核糖体 RNA 的甲基化水平下降。这种差异可能与食物成分的特定效应以及线粒体复合物 I 活性的变化相关^[30]。因此,mtDNA 甲基化与高脂饮食可能存在密切联系。通常认为,高脂饮食与肥胖有关,而肥胖本身也会对骨骼系统造成负担,可能增加骨折和骨密度降低的风险^[31]。此外,脂肪细胞产生的激素和细胞因子可能对骨代谢产生不良影响,从而促进骨质疏松等疾病发展^[32]。有动物模型研究发现,以果糖为主要成分的饮食可能会导致非酒精性脂肪肝病(NAFLD),并伴有肝脏 mtDNA 含量增加和 *OXPHOS* 基因转录水平升高,以及 mtDNA 的低甲基化状态^[33]。mtDNA 甲基化的变化也与各种体内营养代谢产物如葡萄糖^[34]、脂多糖^[35]、甲状腺激素等有关^[36]。

由于线粒体在细胞代谢中具有重要作用,故 mtDNA 甲基化与一些代谢性疾病的关系也很密切。有研究发现,D-loop 甲基化水平与糖尿病风险增加相关,被认为是糖尿病前期的指标^[37]。另有对肥胖人群白细胞的研究表明,D-loop 甲基化水平升高与胰岛素抵抗有关,且与 mtDNA 拷贝数的减少呈对应关系^[34]。有研究在 2 型糖尿病大白鼠模型的视网膜微血管样本中同样检测到 D-loop 甲基化水平升高^[38]。有关胰岛素与骨质疏松关系的研究发现,mtDNA 甲基化也可能是过度摄入糖类导致胰岛素抵抗的潜在机制^[39]。综上所述,适度控制糖类摄入对预防 NAFLD 和骨质疏松等代谢相关疾病可能具有重要意义。另一项关于胎儿甲状腺激素对胎盘 mtDNA 甲基化作用的研究表明,脐带血血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3)和血清游离四碘甲腺原氨酸(FT4)均与胎盘 mtDNA 在线粒体基因 *MT-RNR1* 和 D-loop 区域甲基化呈负相关,而与胎盘 mtDNA 含量呈正相关^[36]。由于甲状腺激素可在骨代谢中发挥重要作用,故 mtDNA 甲基化可能在整个生命周期中始终对骨健康具有重要意义。

3.3 mtDNA 甲基化对骨相关疾病的影响

目前,有关骨骼系统疾病中 mtDNA 甲基化意义的研究主要集中在骨肿瘤,尤其是癌症骨转移方面^[40-41]。有研究通过深入探究骨转移瘤细胞的 mtDNA 甲基化状态发现,骨转移瘤细胞 mtDNA 的

D-loop 区域甲基化水平明显升高,并伴有 mtDNA 拷贝数下降和 DNMT1 积累^[40]。该发现不仅为探索肿瘤骨转移机制提供了新依据,同时也为研究其他 mtDNA 甲基化相关骨骼系统疾病指明了新方向。对于与线粒体功能关系密切的骨骼系统,线粒体的拷贝数与其甲基化水平的变化是否存在关联也值得关注。上述研究不仅有助于全面认识 mtDNA 甲基化在骨疾病中的作用,而且可以为未来制定治疗策略提供新思路。

研究还发现,mtDNA 甲基化与代谢旺盛器官的疾病也存在联系,尤其是心血管疾病(CVD)和神经系统疾病,因此可以依据同样的思路对代谢旺盛的骨骼系统疾病进行研究。有两项研究均发现,CVD 患者的 mtDNA 中参与 OXPHOS 的基因 *MT-CO1*、*MT-CO2*、*MT-CO3* 和 *MT-TL1* 甲基化程度较高^[42-43]。由于线粒体的 OXPHOS 功能对骨细胞代谢和骨骼健康至关重要^[5],因此该发现可能为揭示骨疾病与 mtDNA 甲基化之间的联系提供新线索。另有研究发现,运动神经元可通过参与 DNMT 上调等表观遗传学机制来驱动细胞凋亡,从而提升细胞核和线粒体的整体 DNA 甲基化水平^[23]。此外,神经系统与骨骼系统之间的相互作用也可在维持骨骼结构和功能中发挥关键作用^[44],提示神经元的表观遗传调控机制可能与骨细胞的功能和代谢密切相关,为探索神经系统与骨骼之间的复杂相互作用提供了新方向。两项相似研究均发现,肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)患者 mtDNA 拷贝数会明显增加,同时 *SOD1* 基因突变携带者 D-loop 的甲基化水平显著降低,总体上 ALS 患者 D-loop 区甲基化水平较低,且与 mtDNA 拷贝数呈负相关^[45-46]。两项阿尔茨海默病(AD)研究均发现,与健康对照组相比,AD 患者组大脑端皮质或者外周血中 mtDNA D-loop 区甲基化水平升高,而 *MT-ND1* 甲基化水平降低^[47-48]。对小鼠 AD 模型研究发现,D-loop 区甲基化水平降低,且 mtDNA 拷贝数和 mtDNA 表达减少^[49-50]。近年来的研究发现,ALS 和 AD 均与骨代谢密切相关^[51-52],也为深入研究骨代谢相关机制提供了新方向。

4 结语

mtDNA 甲基化作为一种关键的表观遗传修饰机制,可在骨骼系统的生理和病理过程中发挥不可忽视的作用。从饮食、代谢、器官疾病和发育衰老等多个维度开展的研究均表明,mtDNA 甲基化

与骨健康关系密切。通过研究脂肪和糖类饮食的摄入、代谢性疾病、器官疾病以及发育和老化过程可以发现,mtDNA 甲基化可对骨骼系统的发育和维持产生深远影响,因此探索 mtDNA 甲基化在骨骼系统中的具体调控机制不仅可为制定更有效的骨骼健康管理策略提供科学依据,也可对未来预防和个性化治疗骨骼相关疾病提供新思路,对促进骨骼健康领域进一步发展具有重要的生物学和临床价值。

参考文献

- [1] Greaves LC, Reeve AK, Taylor RW, et al. Mitochondrial DNA and disease[J]. J Pathol, 2012, 226(2): 274-286.
- [2] Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, et al. Mitochondrial diseases[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16080.
- [3] Nicholls TJ, Minczuk M. In D-loop: 40 years of mitochondrial 7S DNA[J]. Exp Gerontol, 2014, 56: 175-181.
- [4] Zeng Z, Zhou X, Wang Y, et al. Mitophagy-a new target of bone disease[J]. Biomolecules, 2022, 12(10): 1420.
- [5] Yan C, Shi Y, Yuan L, et al. Mitochondrial quality control and its role in osteoporosis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1077058.
- [6] Mattei AL, Bailly N, Meissner A. DNA methylation: a historical perspective[J]. Trends Genet, 2022, 38(7): 676-707.
- [7] Coppède F. One-carbon epigenetics and redox biology of neurodegeneration[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 170: 19-33.
- [8] Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function[J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(1): 23-38.
- [9] Angeloni A, Bogdanovic O. Enhancer DNA methylation: implications for gene regulation[J]. Essays Biochem, 2019, 63(6): 707-715.
- [10] Ramasamy D, Deva Magendhra Rao AK, Rajkumar T, et al. Non-CpG methylation-a key epigenetic modification in cancer[J]. Brief Funct Genomics, 2021, 20(5): 304-311.
- [11] Shmookler Reis RJ, Goldstein S. Mitochondrial DNA in mortal and immortal human cells. Genome number, integrity, and methylation[J]. J Biol Chem, 1983, 258(15): 9078-9085.
- [12] Ghosh S, Singh KK, Sengupta S, et al. Mitoeigenetics: the different shades of grey[J]. Mitochondrion, 2015, 25: 60-66.
- [13] Chen K, Lu P, Beeraka NM, et al. Mitochondrial mutations and mitoeigenetics: focus on regulation of oxidative stress-induced responses in breast cancers[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 83: 556-569.
- [14] Rebelo AP, Williams SL, Moraes CT. In vivo methylation of mtDNA reveals the dynamics of protein-mtDNA interactions[J]. Nucleic Acids Res, 2009, 37(20): 6701-6715.
- [15] Saini SK, Mangalharra KC, Prakasam G, et al. DNA Methyltransferase1 (DNMT1) Isoform3 methylates mitochondrial genome and modulates its biology[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1525.
- [16] Bellizzi D, D'Aquila P, Scafione T, et al. The control region of mitochondrial DNA shows an unusual CpG and non-CpG methylation pattern[J]. DNA Res, 2013, 20(6): 537-547.

- [17] Bianchessi V, Vinci MC, Nigro P, et al. Methylation profiling by bisulfite sequencing analysis of the mtDNA non-coding region in replicative and senescent endothelial cells[J]. *Mitochondrion*, 2016, 27: 40-47.
- [18] van der Wijst MG, van Tilburg AY, Ruiters MH, et al. Experimental mitochondria-targeted DNA methylation identifies GpC methylation, not CpG methylation, as potential regulator of mitochondrial gene expression[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 177.
- [19] Gao J, Wen S, Zhou H, et al. De-methylation of displacement loop of mitochondrial DNA is associated with increased mitochondrial copy number and nicotinamide adenine dinucleotide subunit 2 expression in colorectal cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7033-7038.
- [20] Shock LS, Thakkar PV, Peterson EJ, et al. DNA methyltransferase 1, cytosine methylation, and cytosine hydroxymethylation in mammalian mitochondria[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(9): 3630-3635.
- [21] Wong M, Gertz B, Chestnut BA, et al. Mitochondrial DNMT3A and DNA methylation in skeletal muscle and CNS of transgenic mouse models of ALS[J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 279.
- [22] Dou X, Boyd-Kirkup JD, McDermott J, et al. The strand-biased mitochondrial DNA methylome and its regulation by DNMT3A[J]. *Genome Res*, 2019, 29(10): 1622-1634.
- [23] Chestnut BA, Chang Q, Price A, et al. Epigenetic regulation of motor neuron cell death through DNA methylation[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(46): 16619-16636.
- [24] Yue Y, Ren L, Zhang C, et al. Mitochondrial genome undergoes de novo DNA methylation that protects mtDNA against oxidative damage during the peri-implantation window[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(30): e2201168119.
- [25] Lin XJ, Xu XX, Zhang HX, et al. Placental mtDNA copy number and methylation in association with macrosomia in healthy pregnancy[J]. *Placenta*, 2022, 118: 1-9.
- [26] Yu D, Du Z, Pian L, et al. Mitochondrial DNA hypomethylation is a biomarker associated with induced senescence in human fetal heart mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 1764549.
- [27] Sun X, Wang Z, Cong X, et al. Mitochondrial gene COX2 methylation and downregulation is a biomarker of aging in heart mesenchymal stem cells[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(1): 161-170.
- [28] D'Aquila P, Giordano M, Montesanto A, et al. Age- and gender-related pattern of methylation in the MT-RNR1 gene[J]. *Epigenomics*, 2015, 7(5): 707-716.
- [29] Mawlood SK, Dennany L, Watson N, et al. Quantification of global mitochondrial DNA methylation levels and inverse correlation with age at two CpG sites[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(4): 636-641.
- [30] Liao K, Yan J, Mai K, et al. Dietary olive and perilla oils affect liver mitochondrial DNA methylation in large yellow croakers[J]. *J Nutr*, 2015, 145(11): 2479-2485.
- [31] Zhang Z, Zhang Z, Pei L, et al. How high-fat diet affects bone in mice: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obes Rev*, 2022, 23(10): e13493.
- [32] Ali D, Figeac F, Caci A, et al. High-fat diet-induced obesity augments the deleterious effects of estrogen deficiency on bone: evidence from ovariectomized mice[J]. *Aging Cell*, 2022, 21(12): e13726.
- [33] Yamazaki M, Munetsuna E, Yamada H, et al. Fructose consumption induces hypomethylation of hepatic mitochondrial DNA in rats[J]. *Life Sci*, 2016, 149: 146-152.
- [34] Zheng LD, Linares LE, Liu L, et al. Insulin resistance is associated with epigenetic and genetic regulation of mitochondrial DNA in obese humans[J]. *Clin Epigenetics*, 2015, 7(1): 60.
- [35] Koos B, Moderegger EL, Rump K, et al. LPS-induced endotoxemia evokes epigenetic alterations in mitochondrial DNA that impacts inflammatory response[J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2282.
- [36] Janssen BG, Byun HM, Roels HA, et al. Regulating role of fetal thyroid hormones on placental mitochondrial DNA methylation: epidemiological evidence from the ENVIRONAGE birth cohort study[J]. *Clin Epigenetics*, 2017, 9: 66.
- [37] Zheng LD, Linares LE, Brooke J, et al. Mitochondrial epigenetic changes link to increased diabetes risk and early-stage prediabetes indicator[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5290638.
- [38] Kowluru RA. Retinopathy in a diet-induced Type 2 diabetic rat model and role of epigenetic modifications[J]. *Diabetes*, 2020, 69(4): 689-698.
- [39] Beaupere C, Liboz A, Fève B, et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 623.
- [40] Liu Z, Tian J, Peng F, et al. Hypermethylation of mitochondrial DNA facilitates bone metastasis of renal cell carcinoma[J]. *J Cancer*, 2022, 13(1): 304-312.
- [41] Sun X, Vaghjiani V, Jayasekara WSN, et al. The degree of mitochondrial DNA methylation in tumor models of glioblastoma and osteosarcoma[J]. *Clin Epigenetics*, 2018, 10(1): 157.
- [42] Baccarelli AA, Byun HM. Platelet mitochondrial DNA methylation: a potential new marker of cardiovascular disease[J]. *Clin Epigenetics*, 2015, 7(1): 44.
- [43] Corsi S, Iodice S, Vigna L, et al. Platelet mitochondrial DNA methylation predicts future cardiovascular outcome in adults with overweight and obesity[J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1): 29.
- [44] Wan QQ, Qin WP, Ma YX, et al. Crosstalk between bone and nerves within bone[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(7): 2003390.
- [45] Stocco A, Mosca L, Carnicelli V, et al. Mitochondrial DNA copy number and D-loop region methylation in carriers of amyotrophic lateral sclerosis gene mutations[J]. *Epigenomics*, 2018, 10(11): 1431-1443.
- [46] Stocco A, Smith AR, Mosca L, et al. Reduced mitochondrial D-loop methylation levels in sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1): 137.
- [47] Blanch M, Mosquera JL, Ansoleaga B, et al. Altered mitochondrial DNA methylation pattern in Alzheimer disease-related pathology and in Parkinson disease[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(2): 385-397.
- [48] Stocco A, Siciliano G, Migliore L, et al. Decreased methylation of the mitochondrial D-loop region in late-onset Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59(2): 559-564.
- [49] Xu Y, Xu L, Han M, et al. Altered mitochondrial DNA methylation and mitochondrial DNA copy number in an APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520(1): 41-46.

- [50] Xu Y, Cheng L, Sun J, et al. Hypermethylation of mitochondrial cytochrome b and cytochrome c oxidase II genes with decreased mitochondrial DNA copy numbers in the APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neurochem Res, 2021, 46(3): 564-572.
- [51] Sironi F, De Marchi F, Mazzini L, et al. Cell therapy in ALS: an update on preclinical and clinical studies[J]. Brain Res Bull, 2023, 194: 64-81.

- [52] LLabre JE, Gil C, Amatya N, et al. Degradation of bone quality in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. J Bone Miner Res, 2022, 37(12): 2548-2565.

(收稿日期: 2023-12-26)

(本文编辑: 富饶)

《国际骨科学杂志》投稿、邮购

《国际骨科学杂志》创刊于 1964 年,是国家级医学学术类期刊,入编中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)、中国学术期刊统计源期刊、中国期刊全文数据库收录期刊等,由国家卫计委、上海市卫计委主管,上海市医学科学技术情报研究所主办。

《国际骨科学杂志》以广大骨科及相关临床医师、教学人员和研究人员为读者对象,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊宗旨,主要介绍国内外骨科领域的临床和基础研究的新理论、新方法、新技术和新成果。栏目设置包括综述、论著、专题报告、学术争鸣、专利介绍、病例报告、新技术新概念、国外来访者报告及信息报道等。目前本刊的 5 年影响因子为 1.052 (《中国期刊引证研究报告·2014 年版》),居“国际医学系列期刊”前茅。欢迎广大作者送稿件!来稿若符合录用标准,均可在 6 个月内发表。

投稿通道: 官方网站 <http://gjgkx.paperopen.com> 注册后投稿或发送电子邮件至 intjorthop@163.com。同时需将打印稿 2 份、作者单位推荐(介绍)信、作者简介(出生年月、学位、技术职称、研究方向、联系手机号码)等邮寄至上海市建国西路 602 号《国际骨科学杂志》编辑部,邮编 200031。来稿需标明是否为省部级以上基金资助项目并注明编号,以便优先审稿。

本刊历史悠久、内容翔实、可读性强,深受广大骨外科及相关学科临床医生、教研人员的欢迎和好评。本刊为双月刊,大 16 开本,每单月 25 日出版。邮局发行代号: 4 268 (定价: 12.00 元,全年 72.00 元)。编辑部全年接受个人邮购,免收邮费。

投稿、邮购联系电话: 021-33262069 (直线)