

# Regulation of Circadian Clock

Ning Qin<sup>1,2</sup>, Qing Min<sup>1\*</sup>, Wenxiang Hu<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei

<sup>2</sup>Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

<sup>3</sup>Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Email: \*baimin0628@163.com, \*huwx66@163.com

Received: Oct. 12<sup>th</sup>, 2018; accepted: Oct. 31<sup>st</sup>, 2018; published: Nov. 7<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

The circadian clock is widespread in animals, plants, and other organisms, and it plays a crucial role in maintaining the body's behavior, physiology, and metabolism. Therefore, based on the research contents of the 2017 Nobel Prize winners in physiology or medicine, this paper summarizes three aspects: The definition and classification of circadian clock, the related control genes that control the operation of circadian clock, and certain diseases caused by abnormal circadian clock.

## Keywords

Biological Clock, Circadian Rhythm, Gene, Aerospace Brand Mianerkang

---

# 生物钟的调控

秦 宁<sup>1,2</sup>, 闵 清<sup>1\*</sup>, 胡文祥<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>湖北科技学院药学院, 湖北 咸宁

<sup>2</sup>北京神剑天军医学科学院京东祥鹤微波化学联合实验室, 北京

<sup>3</sup>中国人民解放军战略支援部队航天系统部, 北京

Email: \*baimin0628@163.com, \*huwx66@163.com

收稿日期: 2018年10月12日; 录用日期: 2018年10月31日; 发布日期: 2018年11月7日

---

## 摘 要

生物钟在动物、植物等生物体内普遍存在, 其对维持机体的行为、生理以及新陈代谢等方面起至关重要的作用。因此, 本文结合2017年诺贝尔生理学或医学奖相关研究内容, 从生物钟的定义及分类、生物钟

\*通讯作者。

文章引用: 秦宁, 闵清, 胡文祥. 生物钟的调控[J]. 交叉科学快报, 2018, 2(4): 93-102.

DOI: 10.12677/isl.2018.24018

运行的相关控制基因和生物钟异常引起的某些疾病及调节生物钟的航天牌眠尔康等四个方面进行概述。

## 关键词

生物钟, 昼夜节律, 基因, 航天牌眠尔康

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

美国遗传学家杰弗里·霍尔(Jeffrey C. Hall)、迈克尔·罗斯巴什(Michael Rosbash)和迈克尔·杨(Michael W. Young)因为“发现调控昼夜节律的分子机制”而共同获得了2017年诺贝尔生理学或医学奖。

杰弗里·霍尔(Jeffrey C. Hall), 1945年出生于美国纽约, 美国遗传学家。1971年获得西雅图华盛顿大学遗传学博士学位, 1974年在布兰迪斯大学任教。1984年他和迈克尔·罗斯巴什(Michael Rosbash)的研究小组克隆了果蝇的 *period* 基因, 这个基因能够调节果蝇的生物钟。他们还揭示出该基因所编码的信使核糖核酸(mRNA)和蛋白质含量随昼夜节律而变化。霍尔于2001年被选入美国文理科学院, 2003年被选入美国国家科学院并获美国遗传学会勋章。因为 *period* 基因方面的杰出贡献, 他于2009年获格鲁伯神经科学奖, 2011年获路易莎·格罗斯·霍维茨奖, 2012年获盖尔德纳国际奖, 2013年获得邵逸夫生命科学及医学奖。

迈克尔·罗斯巴什(Michael Rosbash), 1944年出生于密苏里州堪萨斯, 美国遗传学家。罗斯巴什是布兰代斯大学教授和霍华德·休斯医学研究所的研究员。1984年他和杰弗里·霍尔的研究小组克隆了果蝇的 *period* 基因, 1990年提出了生物钟的转录翻译负反馈回路的概念。1998年, 他们在果蝇体内发现了 *period* 基因。2003年当选为美国国家科学院院士。2013年获得邵逸夫生命科学及医学奖。

迈克尔·杨(Michael W. Young), 1949年生于佛罗里达州迈阿密, 美国遗传学家、美国国家科学院院士。1975年获得克萨斯大学奥斯汀分校博士学位, 1978年起任洛克菲勒大学教员, 后成为该校副校长。1984年他的团队克隆出果蝇的 *period* 基因, 这个基因能够调节果蝇的生物钟。迈克尔·杨之后的研究还揭示了更多生物钟相关基因, 以及它们产物的运作情况, 2013年获得邵逸夫生命科学及医学奖。

三位科学家的获奖, 使对生物钟的相关研究再次获得大众的密切关注, 因此本文将生物钟的相关研究进行介绍, 以期可以为后续的研究人员提供重要参考。

## 2. 生物钟的定义及其分类

生物钟又称生理钟(Circadian Clock), 它是生物体内的一种无形的时钟, 本质上是生物体生命活动的内在节律性, 它是由生物体内的时间结构序决定的。在自然界中, 无论是低等动物还是高等动物, 都呈现出与地球自转24小时为周期的光和温度的同步化, 而这一内在的生物节律称之为生物钟[1], 这是由地球周期运动决定的。

昼夜节律是内源性的生物钟基因通过自身的转录、翻译和调控形成的以24小时为变动周期的一种生理现象。正常生理性睡眠是由睡眠稳态系统和生物钟系统共同维系的, 当生物钟系统的功能紊乱时, 必然会导致睡眠结构的破坏。生物钟由许多基因组成, 如 *Clock*, *Pers*, *Cry* 等基因[2]。研究表明, 睡眠障碍与这些生物钟基因紧密相关。一般情况下, 在生物钟基因的调节下, 机体的生理和行为得以正常进行。

而当生物钟基因发生突变或昼夜节律紊乱后，可导致睡眠障碍的发生。

美国睡眠专家、临床心理学家迈克尔·布鲁斯(Michael Breus)博士关于人体生物钟研究的书籍《Quand?》在法国上市，引起了大家对“生物钟”和“睡眠质量”的关注[3]。书中，布鲁斯博士归纳出了四大生物钟类型，分别为“狮子”、“熊”、“狼”和“海豚”，并指出“最佳作息时间”根据每个人拥有的不同生物钟类型而不同。只有找到属于自己的生物钟类型，才能获得最佳睡眠质量和提高工作效率。

据法国《Le point》杂志报道，关于生物钟，经典的分类法是“早起云雀型”和“晚起猫头鹰型”。布鲁斯博士则将生物钟类型细分为四类，并选择了四种哺乳类动物作为代表。“狮子型”，大约10%~20%的人群拥有这种生物钟特性，早出晚归型。布鲁斯博士认为，这类人拥有“企业家、领导者、管理人的气质。”“熊型”，约50%人群是这种生物钟特性。他们主要精力放在白天，需要充足的睡眠，“工作游刃有余，但也喜欢在工作之余或晚餐后休息一会儿。”“狼型”生物钟的人群约有15%~20%，他们很难在早上9点前“出动”，但到了半夜却丝毫没有睡意。性格反复无常、充满想象力、不爱交际，大多是“演员、音乐家和艺术创作者”。最后一类人群属于“海豚型”生物钟，约占10%。他们每日仅需睡眠6小时，且聪明、易焦虑。他们多为完美主义者，较为适合独立的工作，比如“编程、化学研究、校对”等。

通过对人们饮食习惯、睡眠需求以及性格气质等一系列的调查，布鲁斯博士为这四类人群规划了理想的作息时间，以帮助他们根据自身生物钟属性调整安排社会活动。如果说“熊”型人群最容易适应普遍的工作时间，狮子、狼和海豚都存在一定的“时差”困难。布鲁斯博士认为，若能将自己的日程表与自身生物钟基因相吻合，可以极大提高生活品质和工作效率。

### 3. 与睡眠相关的基因

#### 3.1. 周期基因

大多数生命体因生物钟的存在，能够预知和适应环境的变化。凭借着非同寻常的精密性，生物钟让我们的身体适应了每一天的各种变化：它负责调节身体各种重要机能比如行为举止、荷尔蒙水平、睡眠、体温以及新陈代谢。但是当外部环境与生物钟发生短暂冲突时，我们的健康会受到影响，比如当我们坐飞机跨越多个时区，便会出现倒时差的问题[4]。此外，如果生活方式与生物钟要求的节律产生慢性不协调，则会导致身体出现疾病。

18世纪，天文学家 Jean Jacques d'Ortous de Mairan 发现含羞草的叶子不管是否有日光照射，每天都会保持其正常的开合规律性变化。含羞草植物有控制开合的生物钟。19世纪70年代，美国分子生物学家 Seymour Benzer 及其学生 Ronald Konopka 发现果蝇体内一种未知基因的突变会扰乱其昼夜节律。他们将这种突变的基因命名为“周期”基因。

接着在以上“周期”基因的基础上，此诺奖得主们，研究生物钟到底如何运行的。Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash 和 Michael W. Young 三位科学家对生物体内的生物钟进行了深入研究并成功阐释其内在运作机制。三位获奖科学家都是将果蝇作为模式生物，先是成功分离得到周期基因，然后发现了周期基因编码的蛋白 PER，且 PER 夜间累积，白天分解。因而，PER 蛋白水平的变化以24小时为周期，正好与昼夜节律保持同步。此外，他们还发现这种生物过程中的其他相关蛋白成分，从而揭示细胞管理这种自我维持运行的机制。

#### 3.2. Timeless 基因

关于 PER 蛋白节律性变化的产生和维持。Jeffrey Hall 和 Michael Rosbash 猜想是 PER 蛋白阻断了周

期基因的活性，通过一种抑制反馈回路，PER 蛋白可能阻止了自身的合成，因而持续而周期性地调节了自身的水平。可是为了阻断周期基因的活性，PER 蛋白需要接触到细胞核。虽然已经证实，PER 蛋白是在夜间聚集到细胞核的，可是对其转运过程还不清楚。1994 年，Michael Young 发现了第二种发条基因 *timeless*，它编码昼夜节律所需的 TIM 蛋白。他证实，当 TIM 蛋白绑定到 PER 蛋白时，两种蛋白就能进入细胞核，从而阻断周期基因活性，关闭阻断反馈回路。

### 3.3. Doubletime 基因

以上的调节反馈机制可以解释细胞蛋白水平上节律性变化是如何产生的，是什么控制了这种变化的频率。Michael Young 鉴定出了另一种基因 *doubletime*，它编码 DBT 蛋白，能够延迟 PER 蛋白的聚集。这就解释了这种节律调控刚好以 24 小时为节奏的循环[4]。

三位诺奖得主的发现是颠覆传统的，建立了生物钟的关键机制。随后一些年，节律钟机制的其他分子组分陆续被阐明，进一步阐释了它的稳定性和功能。比如，今年的得主还鉴定出一些额外蛋白，是激活周期基因所需。

## 4. 生物钟对生物生长的影响

### 4.1. 基因突变导致生物钟改变与疾病的发生

华中科技大学张珞颖研究团队发现了一个异常的早睡早起家族，与大多数人相比其生物钟明显提前，被称为家族性睡眠相位提前综合征。因其生物钟的异常，此家族还患有季节性情感障碍，每年的冬季抑郁症发病率最高，到第二年夏季疾病会自发好转。研究人员怀疑此抑郁症发病和生物钟的异常有关，结果发现此家族携带 *Per3* 基因突变。*Period (per)* 基因家族是生物钟调节基因的主要成员，哺乳动物有 *Per1*、*Per2*、*Per3* 三个基因。之后他们对携带 *Per3* 基因突变的转基因小鼠进行研究，发现携带了这个突变基因的小鼠昼夜节律改变，出现抑郁行为，可以用来研究生物钟和某些疾病之间的联系。

南京大学模式动物研究所研究发现：*Per1* 基因突变小鼠出现了夜食症，有着基因突变的小鼠生物钟周期开始变短，从 24 小时变成 21 小时。与此同时，它们的行为也随之发生变化，不等到夜晚就开始活动并进食，同样变得早起早睡了。研究小组给突变小鼠喂食高脂饮食，如果只让这些小鼠在晚上规定的时间吃饭，即使 *Per1* 基因突变，小鼠也能够保持正常的体重。而如果让它们自由进食，这些 *Per1* 基因突变小鼠由于提前进食，导致能量消耗与储备不在合适的时间，从而迅速导致肥胖[5]。

### 4.2. 蓝藻实验

生物钟的出现给生物的生存带来了巨大的优势，其中最经典的一个是蓝藻实验。科学家用一种叫做蓝藻的单细胞生物进行研究，正常蓝藻的生物节律是 24 小时，基因突变的蓝藻生物节律可以缩短也可以延长，比如 22 小时或者 26 小时。这些基因突变的蓝藻和正常蓝藻等比例混合培养，处于 12 小时光照，12 小时黑暗的条件下，之后发现突变蓝藻基本消失了。如果把他们放在 11 小时光照，11 小时黑暗的情况下，生物钟是 22 小时的突变蓝藻生长较快；在 13 小时光照和 13 小时黑暗的情况下，26 小时生物钟的蓝藻生长较快。无法适应光照更替环境的蓝藻，生存竞争力显著降低了。

### 4.3. 正常的生物钟对动物的生存至关重要

正常的松鼠夜间视力不好，一般白天出来活动。研究人员把松鼠体内调节生物钟的视交叉上核破坏掉之后，松鼠的生物钟消失了，白天晚上都会出来活动。把这样的松鼠放归自然界，一个月后，它们被天敌捕食的数量远远超过正常松鼠。



长期研究生物钟的中山大学生命科学学院郭金虎教授说, 在正常的自然界, 对于多数动物来说, 如果没有或者不按照生物钟规律活动, 根本无法生存。比如美洲的黑脉金斑蝶, 生物钟对长途迁徙的方向定位具有重要意义。如果破坏了生物钟, 它们将无法正确判断迁飞的方向。

#### 4.4. 生物钟对人类生活的影响

对于人类而言, 生物钟的改变会引发很多问题, 如睡眠障碍、焦虑、代谢紊乱、衰老、血液疾病、糖尿病以及肥胖症[6] [7]。最常见的是倒时差问题, 时差综合征由于生物钟的暂时紊乱, 引起的一个症状是尽管很疲惫, 但晚上还是会失眠, 此外还会导致注意力减退、协调能力变差、认知能力降低、情绪波动、胃口变差等一系列的问题。此外, 生物钟失调甚至会导致生殖周期紊乱, 以及多种生殖系统相关的疾病[8] [9]。

目前, 研究人员试图利用生物钟开发药物。例如肺在夜间活性降低, 因此哮喘病在夜间更易发作[10]。几年前, 爱尔兰一家制药公司研制了一种能缓解哮喘症状的类固醇药物, 强的松缓释配方, 可以在夜间释放药效。还有研究表明, 如果人们在睡觉前服用降压药缬沙坦, 比醒来时服用效果提高 60%, 还能降低糖尿病的发病风险。

#### 5. 航天牌眠尔康的研制与应用

胡文祥教授为配合我国载人航天工程的上马, 立项研发成功了航天牌眠尔康胶囊, 用于太空中调节航天员的时差不适, 保证航天员作息时间与北京时间基本同步, 同时推广应用于航天部队和全国各地及少量出口到海外。该产品于 1997 年获得原国防科工委卫生部制剂批准文号, 2004 年获得国家食品药品监督管理局批准文号, 产生了显著的军事、经济和社会效益。

该项目的主要创新点: 1) 简化了航天牌眠尔康主要成分松果体素的合成工艺路线, 将国外的十余步合成路线简化为五步; 2) 运用微波催化方法, 提高了松果体素合成的反应产率, 并运用该方法合成了相关催眠药物; 3) 将松果体素与钙合理配方, 增强了调节睡眠的生物活性; 4) 相关研究结果与 2017 年诺贝尔生理医学奖相近[11]。

#### 6. 小结与展望

由于天体运动的周期性, 造成了天体上生物(如果存在的话)普遍存在生物钟。

地球上的人类必然存在着生物钟, 以地球自转一周约 24 小时为周期进行循环往复的生物节律活动, 其对人类的生长和发育以及睡眠和免疫等生理活动起重要作用。生物钟的作用机制是由相互作用的正负转录反馈环路所驱动的。生物钟还可以调控药物的新陈代谢, 因此一些药物适合在夜间给药, 一些适合在白天给药。目前有一个新兴的领域叫做时间治疗学, 时间疗法遵循患者的生理节律, 从而减弱了治疗的毒性, 并提高了患者的生存质量。

航天牌眠尔康是调节生物节律的有效手段, 其应用前景十分广阔。

#### 参考文献

- [1] 蔡玉芳, 王秀, 朱洁. 生物钟基因与睡眠障碍的相关进展[J]. 宜春学院学报, 2015, 37(9): 69-71.
- [2] 张丽, 李天鹏, 陈秀梅, 陈宏. 动物生物钟基因研究进展[J]. 黄牛杂志, 2005(4): 48-51.
- [3] Jacqueline. 法国睡眠专家解读四大生物钟类型[N]. 欧洲时报, 2017-04-01.
- [4] Ben-Shlomo, R. and Kyriacou, C.P. (2002) Circadian Rhythm Entrainment in Flies and Mammals. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 37, 141-156. <https://doi.org/10.1385/CBB:37:2:141>
- [5] 叶强. 生物钟调控的转录共抑制因子 Groucho1 和 Groucho2 在斑马鱼生物钟的作用研究[D]. 苏州大学, 2016.

- [6] Mattis, J. and Sehgal, A. (2016) Circadian Rhythms, Sleep, and Disorders of Aging. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, **27**, 192-203. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.02.003>
- [7] Shimizu, I., Yoshida, Y. and Minamino, T. (2016) A Role for Circadian Clock in Metabolic Disease. *Journal of the Japanese Society of Hypertension*, **39**, 483. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.12>
- [8] Corrado, G., Vivien, B., Anne, E., *et al.* (2016) Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder Revisited—A Case Study. *Frontiers in Neurology*, **7**, 17.
- [9] Ivy, J.R., Wilna, O., Peltz, T.S., *et al.* (2016) Glucocorticoids Induce Nondipping Blood Pressure by Activating the Thiazide-Sensitive Cotransporter. *Hypertension*, **67**, 1029-1037. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06977>
- [10] Liu, Z.W., Huang, M.L., Wu, X., *et al.* (2014) PER1 Phosphorylation Specifies Feeding Rhythm in Mice. *Cell Reports*, **7**, 1509-1520. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.04.032>
- [11] 胡月. 在通往诺贝尔奖的科研大道上——记知名航天军事医药学科学家胡文祥教授[EB/OL]. [http://cnews.chinadaily.com.cn/2018-08/03/content\\_36703390.htm](http://cnews.chinadaily.com.cn/2018-08/03/content_36703390.htm), 2018-08-03.

## 附录一：胡文祥教授实验室相关研究发表论著目录

1. Hu W X, Yun L H, Li S. Conformational analysis on anticholinergic drugs (1). Molecular mechanics MMPM calculation of atropine and other alkaloids in the belladonna plant. *Chin Chem Lett*, 1992, 3(4): 271-274.  
IF 1. 932
2. 胡文祥, 崔淑华, 袁承业, 恽榴红. 有机药物化学中不对称合成手性产率及其随温度变化规律研究. *中国药物化学杂志*, 1993, 3(2): 79-84.
3. 胡文祥, 恽榴红. 抗胆碱能药物构象研究(2). 3-[( $\beta$ -苯基环戊基羟基)乙氧基]奎宁环烷的不对称合成与分子张力及立体化学与受体作用关系研究. *化学通报*, 1993, (3): 41-42.
4. 胡文祥, 恽榴红, 阮金秀. 痕量药物分析中的化学衍生化方法. *药物分析杂志*, 1993, 13(1): 50-61.
5. 胡文祥, 陈冀胜. 关于内标定量法的理论. *防化研究*, 1993, (3): 1-10.
6. 胡文祥, 樊梅, 恽榴红, 阮金秀. 草酸二芳香酯类化学发光化合物的合成及其在药物超微量分析中的应用. *中国药物化学杂志*, 1993, 3(1): 10-16.
7. 胡文祥, 恽榴红. 超声波技术在有机药物化学中的应用. *中国药物化学杂志*, 1993, 3(1): 76-78.
8. 胡文祥, 恽榴红. 巯茄生物碱及其类似物的分子力学与分子药理学研究. *防化学报*, 1993, 6(4): 1-10.
9. Hu WX, Yun LH. Molecular pharmacology of antinicotinic activity of cholinolytic drugs. *Chinese Science Bulletin*, 1994, 39(10): 856-860  
IF 4. 136
10. 胡文祥. 不对称合成的热力学研究. *科技通报*, 1994, 10(5): 281-283.
11. 胡文祥, 胡文圣. 太阳活动对地球人类的影响. *科技日报*, 1994. 11. 13.
12. 胡文祥. 比较学导论. *科学学研究*, 1994, 12(3): 6-13, 56.
13. 胡文祥. 比较学与比较化学导论. *科学(Scientific American 中文版)*, 1994, (7): 1-7.
14. 胡文祥, 荆海强. 太阳生物学. *科学(Scientific American 中文版)*, 1995, (3): 65-68.
15. 胡文祥, 恽榴红. 超声波、微波和酶催化在有机药物合成中的某些应用. *军事医学科学院院刊*, 1995, 19(4): 253.
16. 胡文祥, 恽榴红. 药物与受体相互作用的分子药理热力学研究. *科技通报*, 1995, 11(2): 115-118.
17. 胡文祥. 有机化学反应选择性经验规则. *化学通报*, 1995, (8): 35-39, 50.
18. 陆模文, 胡文祥, 恽榴红. 有机微波化学研究进展. *有机化学*, 1995, 15(6): 561-566.  
IF 1. 01
19. Liu G X, Hu W X, Hu D R, Zhang X W and Yun L H. Synthesis of germanium propionyl amino acid esters sesquioxides. *J Chin Pharm Sci*, 1996, 5(3): 160-164.
20. 曹晔, 胡文祥, 谭生建. 光纤温度传感器. *科学(Scientific American 中文版)*, 1996, (12): 41-42.
21. 陆模文, 胡文祥. 有机磁合成化学研究进展. *有机化学*, 1997, 17(4): 289-294. IF 1. 01
22. 崔瑞芳, 胡文祥, 谭生建, 恽榴红. 磁学在生物医学和分子生物学中的应用. *中国医学物理学杂志*, 1997, 14(4): 259-260.
23. Peng Q T, Hu W X, Tan S J, Chen P R. Determination of vitamin D<sub>2</sub> and vitamin D<sub>3</sub> in the caltrate weikang capsules by HPLC. *Chin Chem Lett*, 1997, 8(12): 1605-1608. IF 1. 932
24. 朱凤坤, 胡文祥, 谭生建. 催醒药物的临床应用概况. *中国医院药学杂志*, 1998, 18(5): 229-230.
25. Peng Q T, Chen P R, Hu W X, Tan S J. Determination of melatonin in the mian erkang capsules by HPLC. *Chin Chem Lett*, 1998, 9(9): 839-842. IF 1. 932
26. 彭清涛, 胡文祥, 谭生建. 药物对映体 HPLC 分离测定研究新进展. *药学学报*, 1998, 33(10): 793-800.

27. 胡文祥, 王建营, 谭生建, 张向先. 褪黑素的设计合成及应用研究. *高等学校化学学报*, 1998, 19(sup): 86-87. IF 0. 677
28. 台大力, 胡文祥, 谭生建, 陈培让, 王建社. 催眠药研究进展. *中国临床药理学杂志*, 1998, 7(4): 195-197.
29. 胡文祥, 恽榴红, 曹晔. 一种简易微波反应装置. *现代仪器使用与维修*, 1998, (6): 48-49, 32.
30. 胡文祥. 广义组合化学. *化学通报*, 1999, (10): 34-38.
31. 曹晔, 胡文祥. 微波场测温方法. *化学通报网络版(Chemistry Online)*, 1999, C99070: 1-3.
32. 胡文祥, 恽榴红, 曹晔. 超声波回流反应器的研制. *现代仪器*, 1999, (1): 41-42.
33. 高守海, 胡文祥, 恽榴红. 含哌啶杂环醇的立体化学研究. *高等学校化学学报*, 1999, 20(2): 232-236. IF 0. 677
34. 彭清涛, 胡文祥. 现代仪器分析的新应用. *现代仪器*, 1999, (6): 4-8.
35. 曹晔, 胡文祥. 微波在实验室中的应用研究. *仪器仪表与分析监测*, 1999, (4): 56-58.
36. Hu W X, Wang J Y. Combinatorial catalysis with physical, chemical and biological methodologies. *Chem J I*, 2001, 3(9): 44-46.
37. 阮以旻, 胡文祥, 吕鉴泉, 李德有. 1a, 25-二羟基维生素 D<sub>3</sub> 合成研究进展. *化学通报网络版(Chemistry Online)*, 2001, (8), w080: 1-16.
38. 彭清涛, 胡文祥. 药物分析新技术. *现代仪器*, 2001, (3): 4-6.
39. 彭清涛, 胡文祥, 陈培让, 王建社. 眠尔康对小鼠骨髓嗜多染红细胞微核形成的影响. *解放军预防医学杂志*, 2002, 20(3): 220.
40. Ruan YM, Hu WX, Lu JQ. The synthesis of (1S,6R)-1-hydroxy-6-(1,3-benzodithiol-2-yl)oxy-3,5-cyclovi-tamin D<sub>2</sub>. *Chin J Synth Chem*, 2002, 10(1): 56-58.
41. 胡文祥主编. 《载人航天工程火箭推进剂安全科学概论》. 北京: 解放军出版社, 2003.
42. 胡文祥, 王建营著. 《协同组合化学》. 北京: 科学出版社, 2003.
43. 阎军, 胡文祥主编. 《分析样品制品》. 北京: 解放军出版社, 2003.
44. 胡文祥, 彭清涛, 王建民, 陈培让. 眠尔康胶囊对小鼠睡眠的影响. *总装备部医学学报*, 2003, 5(2): 99-100.
45. Hu W X, Wang J Y, Xu M, Rran Y M, Lu J Q. Synthesis of 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Chin J Org Chem*, 2003, 23(s): 141. IF 1. 01
46. 胡文祥. 军事药理学新技术. *总装备部医学学报*, 2004, (2): 114-116.
47. Zhang Z Y, An L Y, Hu W X, Xiang Y H. 3D-QSAR study of hallucinogenic phenylalkyl-amines by using CoMFA approach. *J Comput Aided Mol Des*, 2007, 21: 145-153. IF 3. 62
48. 胡文祥, 刘明, 弓亚玲. 微波催化有机药物反应机理及其应用研究. *压电与声光*, 2008, 30(2s), 9-11. EI
49. 弓亚玲, 陆模文, 孔博, 胡文祥. 咕吨类抗胆碱能化合物的合成研究. *有机化学*, 2009, 29(6): 942-947. IF 1. 01
50. He F D, Meng F H, Song X L, Hu W X, Xu J X. First and convergent synthesis of hybrid sulfonophosphino-peptides. *Org Lett*, 2009, 11(17): 3922-3925. IF 5. 25
51. Hu W X, Li P R, Jiang G X, Che C M, Chen J. A mild catalytic oxidation system: alkenes were selectively converted into epoxides, aldehydes, dialcohols and acids catalyzed by ruthenium porphyrin. *Adv Synth Catal*, 2010, 352(18): 3190-3194. IF 6. 048
52. Liu Ming, Wu Qiangsan, Hu Wenxiang. Pharmacophore screening on piperidinecarboxamides derivatives based on GALAHAD and CoMFA models. *Chin J Chem*, 2011, 29:1075-1083. IF 1. 852



53. Chengtang Du, Fulong Li, Xuefeng Zhang, Wenxiang Hu, Qizheng Yao, and Ao Zhang. Lewis acid catalyzed cyclization of glycals/2-deoxy-d-ribose with arylamines: additional findings on product structure and reaction diastereoselectivity. *J Org Chem*, 2011, 76(21): 8833-8839. IF 4. 45
54. Liu Ming, Sun Zhiguo, Hu Wenxiang. Three-dimensional pharmacophore screening for fentanyl derivatives. *Neural Regen Res*, 2012, 7(1): 61-65. IF 0. 30
55. Li G H, Zhou W, Li X X, Bi Q W, Wang Z, Zhao Z G, Hu W X and Chen Z L. Gold catalyzed enantioselective intermolecular [3+2] dipolar cycloaddition of N-allenyl amides with nitrones. *Chemical Communication*, 2013, 49: 4770-4772. IF 6. 169
56. Liu M, Hu W X. Recent progress of microwave irradiation in synthesis and diagnosis treatment. *Advanced Material Research*, 2013, 616-618: 1711-1716. EI
57. 胡文祥主编. 《航天与健康》. 北京: 中国医药科技出版社, 2014.
58. 千桥飞梦编写组. 《千桥飞梦——胡文祥学习研究成果实录》. 北京: 知识产权出版社, 2014.
59. 高婷, 刘亚军, 王刚, 邵开元, 胡文祥. 常用催眠药物研究进展. *有机化学研究*, 2015, 3, 105-114.
60. 何华军, 沈喜洲, 刘亚军, 王刚, 高婷, 胡文祥. 几类主要催眠药物的研究概况. 公共安全中的化学问题研究进展(第四卷), 北京: 中国人民公安大学出版社, 2015: 266-270.
61. 何华军, 王刚, 刘亚军, 谢艳蓉, 沈喜洲, 邵开元, 胡文祥. 苯二氮草类催眠药物三维定量构效关系研究. *药物化学*, 2016, 4(4): 25-37.
62. 邵开元, 何华军, 王刚, 刘亚军, 沈喜洲, 胡文祥. 化学势变化率对催眠药类化合物 QSAR 影响. *化学通报*, 2017, 80(11): 1061-1066.
63. 何华军, 王刚, 刘亚军, 沈喜洲, 邵开元, 胡文祥. 失眠症的治疗药物研究进展. *药物化学*, 2017, 5(1): 1-10.
64. Shen Xizhou, He Huajun, Yang Bowen, Zhao Zhigang, Shao Kaiyuan, Hu Wenxiang. Studies on the activities of electrophilic sites on benzene ring of 4-substituted anilines and their acyl compounds with multiplicity descriptor. *Chemical Research in Chinese University*, 2017, 33(5): 773-778. IF 1. 024
65. Liu Ming, Hu Wenxiang. Using deep belief network and computation methods to improve opioid receptor biological activity prediction, novel agonists and antagonists structural modeling. *2nd International Conference on Manufacturing Science and Information Engineering (ICMSIE)* ISBN: 978-1-60595-516-2, Guangzhou, China, 2017. EI
66. 付梦蕾, 曲有乐, 马密霞, 韩谢. 书评: 《协同组合化学》[J]. *比较化学*, 2018, 2(1): 11-15.
67. Han Xie, Shao Kaiyuan, Hu Wenxiang. Synthesis of 9-substituted berberine derivatives with microwave irradiation. *Chemical Research in Chinese University*, 2018, 34(4): 571-577. IF 1. 024
68. 张莹, 马密霞, 王刚, 付梦蕾, 曲有乐, 胡文祥. 镇静催眠天然植物有效成分研究进展. *比较化学*, 2018, 2(2): 54-79.
69. 张莹, 王刚, 闵清, 马密霞, 胡文祥. 镇静催眠 - 觉醒相关内源性物质研究进展. *比较化学*, 2018, 2(3): 85-99.
70. 胡文祥. 精神神经递质统一论. *交叉科学快报*, 2018, 2(2): 47-51.
71. 秦宁, 闵清, 胡文祥. 生物钟的调控. *交叉科学快报*, 2018, 2(4): 92-101.

## 附录二：胡文祥教授实验室相关研究获得国家国防发明专利目录

1. 胡文祥, 等. 褪黑素的制备方法. *中国国防发明专利*, ZL02101035.8.
2. 胡文祥, 杨萱平. 微波超声波组合合成萃取仪. *中国实用新型专利*, ZL200820079506.6.
3. 杨萱平, 胡文祥, 胡墨玺, 等. 双频超声波微波紫外光组合催化合成仪. *中国实用新型专利*, ZL201820220062.7.
4. 胡文祥. 褪黑素简易合成路线. *中国国防发明专利*, ZL97109466.7.
5. 胡文祥, 等. 取代三环羟乙酸酯类化合物及其应用. *中国国防发明专利*, ZL02101018.8.
6. 胡文祥, 等. 新型高效中性补钙剂系列新产品. *中国发明专利*, ZL97115225.X.
7. 胡文祥, 等. 导弹卫星发射突发事件应急保障指挥车. *中国实用新型专利*, ZL01278780.9.
8. 闵庆旺, 胡文祥, 等. 载人航天工程医疗救护机动卫生装备的专用集装箱. *中国实用新型专利*, ZL200320121651.3.
9. 胡文祥, 等. 新型微波反应器. *中国实用新型专利*, ZL97201861.1.
10. 胡文祥, 等. 超声波回流反应器. *中国实用新型专利*, ZL97214448.X.

## 附录三：胡教授实验室荣获载人航天工程相关科研成果奖

编号	科研成果名称	奖励等级	排名	时间
1	航天发射火箭推进剂监测防护及应急救援应用工程	国家科技进步二等奖	第一	2003
2	芳香重氮甲烷及酰氯类荧光探针的设计合成研究	国防科工委科技进步二等奖	第一	1998
3	物理和生物催化在有机药物化学中的应用及催化原理研究	军队科技进步二等奖	第一	1999
4	导弹卫星发射突发事件应急保障指挥车	军队科技进步二等奖	第一	2002
5	火箭推进剂和作试环境毒物分析检测方法研究	军队科技进步二等奖	第一	2002
6	载人航天工程相关研究	总装备部创新贡献二等奖	第一	2004
7	肼类燃料和硝基氧化剂毒气检测报警系统	军队科技进步二等奖	第七	2005
8	褪黑素的合成及其在生物钟调控中的应用	中国发明创业成果一等奖 (相当于省部级技术发明一等奖)	第一	2018
9	飞天系列健康保障品研制及其应用研究	申报中国产学研合作创新成果一等奖 (相当于省部级科技进步一等奖)	第一	2019

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2574-4143，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[isl@hanspub.org](mailto:isl@hanspub.org)