

# 卵磷脂胆固醇酰基转移酶与动脉粥样硬化性心血管病

张丽娇<sup>1</sup>, 董 军<sup>1</sup>, 陈文祥<sup>1,2</sup>

(1.北京医院 卫生部北京老年医学研究所 卫生部老年医学重点实验室,北京市 100730;

2.卫生部临床检验中心,北京市 100730)

[关键词] 卵磷脂胆固醇酰基转移酶; 动脉粥样硬化; 心血管病; 高密度脂蛋白

[摘要] 卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)是血浆脂蛋白中催化游离胆固醇酯化的关键酶,在高密度脂蛋白代谢和胆固醇逆转运中起着重要作用。尽管 LCAT 研究已经进行了半个世纪,其与动脉粥样硬化性心血管病的关系仍存在较大争议。本文就 LCAT 生物化学特性、在脂代谢中的作用机制、与心血管病的关系及准确测定存在的问题等作一综述。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

## Lecithin-cholesterol Acyltransferase and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

ZHANG Li-Jiao<sup>1</sup>, DONG Jun<sup>1</sup>, and CHEN Wen-Xiang<sup>1,2</sup>

(1.Beijing Hospital & Beijing Institute of Geriatrics & Key Laboratory of Geriatrics, Ministry of Health, Beijing 100730, China; 2.Clinical Laboratory Center, Ministry of Health, Beijing 100730, China)

[KEY WORDS] Lecithin-cholesterol Acyltransferase; Atherosclerosis; Cardiovascular Disease; High Density Lipoprotein

[ABSTRACT] Lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) is a key enzyme that catalyzes the esterification of free cholesterol in plasma lipoproteins, and plays a critical role in high density lipoprotein (HDL) metabolism and the reverse cholesterol transportation. Although the LCAT study has been carried out for half a century, the relationship between LCAT and atherosclerotic cardiovascular disease is still controversial. In this paper, a review is made on the biochemical characteristics of LCAT, action mechanism of LCAT in lipid metabolism, relationship between LCAT and cardiovascular disease, existence problems in the accurate measurement of LCAT.

动脉粥样硬化性心血管病 (cardiovascular disease, CVD) 是危害人类健康最为严重的疾病之一。近年降低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 治疗 (尤其他汀类药物) 明显降低了 CVD 的发病率和死亡率<sup>[1]</sup>, 但仍存在较大残余风险。这种残余风险在很大程度上被归于高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 的降低<sup>[2]</sup>。HDLC 降低也是 CVD 的独立危险因素, 而且 HDLC 降低常与甘油三酯升高和脂蛋白颗粒减小同时存在, 组成“血脂三联症”, 共同构成动脉粥样硬化重要危险因素。所以, 研究 HDL 代谢和功能, 寻找新的 CVD 危险分析和

干预手段, 是 CVD 防治研究的重要方向<sup>[3]</sup>。卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT) 是催化血浆游离胆固醇 (free cholesterol, FC) 酯化的关键酶, 在 HDL 代谢中起着重要的作用, 但对其作用机制以及与 CVD 的关系仍存在争议<sup>[4-5]</sup>。

## 1 LCAT 的结构和功能

人类 LCAT 基因定位于 16 号染色体长臂上 (16q22), 由 6 个外显子和 5 个内含子组成, 基因组全长为 4.5 kb。成熟的蛋白质含有 416 个氨基酸, 分子量约为 67 kDa。LCAT 含有 4 个 N-链接和 2 个

[收稿日期] 2015-11-13

[修回日期] 2016-02-01

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81472035、81171647)

[作者简介] 张丽娇, 硕士研究生, 研究方向为脂代谢与动脉粥样硬化, E-mail 为 693230455@qq.com。陈文祥, 博士, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为临床检验标准化和动脉粥样硬化危险因素, E-mail 为 wxchen@nccl.org.cn。通讯作者董军, 博士, 研究员, 硕士研究生导师, 研究方向为脂代谢与动脉粥样硬化, E-mail 为 jun\_dong@263.net。

O-链接的糖基化,这些糖基化基团约占 LCAT 总质量的 25%,且对 LCAT 生物学活性具有重要作用<sup>[6]</sup>。通过选择性化学修饰和化学计量分析,发现在 LCAT 催化的胆固醇酯化中,分子中单一的丝氨酸和组氨酸介导卵磷脂断裂,两个半胱氨酸作为脂肪酰基的临时接受体。最近,两个研究小组报道了 LCAT 的 3D 结构<sup>[7-8]</sup>,确认 LCAT 含有一个由丝氨酸 181 (Ser181)、门冬氨酸 345 (Asp345) 和组氨酸 377 (His377) 构成的  $\alpha/\beta$  水解酶催化区域。在 LCAT 结构中存在链接半胱氨酸残基的二硫键,能够影响 LCAT 的激活,另外未被二硫键链接的半胱氨酸能够影响 LCAT 对硫氢试剂的敏感性<sup>[4]</sup>。LCAT 主要在肝脏表达,极少量在脑和睾丸中表达,合成的 LCAT 蛋白分泌到血液中发挥作用。血浆 LCAT 浓度约为 6 mg/L,在不同年龄和性别的人中差别很小<sup>[9]</sup>。LCAT 可逆性的结合血浆脂蛋白,主要结合在 HDL 上,有少部分结合在 LDL 和极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 上。在 HDL 上,LCAT 转移卵磷脂 sn-2 脂肪酸到胆固醇的三位游离羟基,卵磷脂被转化为溶血卵磷脂。载脂蛋白 A I (apolipoprotein A I, ApoA I) 是 LCAT 最强的激活剂,其他载脂蛋白,如 ApoA II、ApoA IV、ApoC II、ApoC I-III、ApoB 和 ApoE 对 LCAT 也有一定的激活或抑制作用<sup>[10]</sup>。

## 2 LCAT 在 HDL 介导的胆固醇逆转运中的作用

HDL 对 CVD 的保护作用是多因素的和复杂的,如 HDL 具有抗氧化、抗内皮炎症、促进内皮一氧化氮合成和抑制血小板聚集等作用<sup>[3]</sup>,其中最重要和广为接受的是 HDL 促进胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transport, RCT)<sup>[11]</sup>。通过 RCT,胆固醇从外周细胞流出到血浆 HDL 并进行加工,最终回到肝脏分解代谢。RCT 最可能的机制是:肝脏和小肠合成的 ApoA I 分泌至循环系统,接受由外周细胞 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 转运的 FC 和磷脂,形成新生 HDL (pre $\beta$ -HDL)。在 ApoA I 的辅助作用下,LCAT 将卵磷脂 sn-2 脂肪酰基转移至 FC,使 FC 酯化形成疏水的胆固醇酯 (cholesterol ester, CE),进入 HDL 中心,使 HDL 颗粒逐渐变大,成为球状成熟 HDL。成熟 HDL 也可接受细胞 FC,转移细胞 FC 至成熟 HDL 的主要蛋白为 ABCG1 和 B 类 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-B I)。除此

之外,细胞 FC 至 HDL 的转移还存在非蛋白依赖的水相扩散。成熟 HDL 的 CE 和 FC 可直接被肝脏 SR-B I 摄取,HDL-CE 也在胆固醇酯转移蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 作用下被转移至 VLDL,后者代谢为 LDL 后被肝脏 LDL 受体摄取,以 FC 或胆酸的形式分泌入胆汁。通过 RCT, HDL 降低动脉壁胆固醇积聚,减缓动脉粥样硬化发生与发展。RCT 过程复杂,环节众多,但主要环节包括细胞 FC 流出、FC 酯化和 CE 代谢。

细胞 FC 流出是 RCT 的第一步,也是防止细胞胆固醇堆积最直接的一步<sup>[12]</sup>。近年有不少实验研究提出多种 FC 流出机制和调节因素<sup>[13]</sup>。部分转基因动物或药物干预实验显示 FC 流出与动脉粥样硬化相关;人群研究则显示, HDL 促进细胞 FC 流出能力与临床及亚临床动脉粥样硬化的关系比 HDLC 更为密切<sup>[14]</sup>;而 LCAT 作用产生的由细胞至 HDL 的 FC 梯度曾一直被认为是细胞 FC 流出的主要驱动力<sup>[15]</sup>。RCT 的第二步是 FC 的酯化和 HDL 成熟。LCAT 对于 HDL 正常代谢至关重要,缺乏 LCAT, CE 不能合成, HDL 不能成熟, ApoA I 被很快分解代谢,导致极低的血清 HDLC、ApoA I 水平和较高的动脉粥样硬化危险<sup>[15]</sup>。由此可见, LCAT 介导的胆固醇酯化在胆固醇逆转运,特别是促进细胞 FC 流出和 HDL 颗粒成熟等环节起着重要的作用。所以,理论上, LCAT 活性是重要的动脉粥样硬化保护因素。

## 3 LCAT 与动脉粥样硬化

但是,多年来, LCAT 与动脉粥样硬化的关系仍存在争议。有些对细胞 FC 转移蛋白 (尤其是 ABCA1) 的研究显示,细胞 FC 流出主要是主动转运<sup>[16]</sup>,而非被动扩散, LCAT 产生的“FC 梯度”可能没有以前想象的那么重要。但也有研究提示, ABCA1 介导的主动转运可能只占 FC 流出的一小部分<sup>[17]</sup>,其他途径 (SR-B I 和水相扩散等) 的 FC 流动均为双向流动,而且 LCAT 作用产生的“FC 梯度”仍在细胞 FC 流出中发挥重要作用。动物实验也得到不一致的结果。在不表达 CETP 的小鼠中,当 LCAT 过表达时, HDLC 和 LDLC 升高,动脉粥样硬化危险增加<sup>[18]</sup>;而在表达 CETP 的兔子中过表达 LCAT,则 HDLC 升高, LDLC 降低,显示对动脉粥样硬化的保护作用<sup>[19]</sup>。给兔子反复静脉注射人重组 LCAT,可减轻动脉粥样硬化,同时通过同位素稀释监测体内 RCT,发现 LCAT 显著增加胆固醇从外周组织的流出,以及粪固醇的排泄。最近,在松鼠猴中用腺病

毒高表达 LCAT, 可使 HDLC 升高, LDLC 降低, 动脉粥样硬化程度降低<sup>[20]</sup>。在人类, 罕见的遗传性 LCAT 缺乏病人, HDL 很低, 但 CVD 危险未见明显增加, 此现象曾引起对 LCAT 及 HDL 动脉粥样硬化保护作用的怀疑; 但另有研究显示遗传性 LCAT 缺乏杂合子个体动脉粥样硬化明显增加<sup>[4]</sup>。LCAT 活性与动脉粥样硬化的关系在普通人群中的研究很少, 目前仅有少数小的横断面研究, 有的显示 CVD 病人血清 LCAT 活性降低<sup>[21]</sup>, 有的则显示升高<sup>[22-23]</sup>。Sethi 等<sup>[21]</sup>发现, 与年龄、性别和 HDLC 水平相匹配的非缺血性心脏病患者相比, 缺血性心脏病患者 LCAT 活性降低, LCAT 活性低是 CVD 危险预示因子。对于以上不一致的研究结果, 有以下几点值得关注: (1) 关于动物实验, 有些实验结果可能与动物模型有关, 如小鼠过表达 LCAT 的促进动脉粥样硬化作用可能与小鼠缺乏 CETP、肝脏转移胆固醇功能失常有关, 共表达 CETP 小鼠中 LCAT 过表达则减轻动脉粥样硬化; (2) 关于人体研究, 遗传性 LCAT 缺乏病人 CVD 危险不高, 至少部分与他们 LDLC 也很低有关; (3) 一般人群研究的不一研究结果, 可能均源自“LCAT 活性”测定方法, 不同条件下获得的 LCAT 活性可能有完全不同的生物学意义。

#### 4 LCAT 活性测定及存在的问题

目前 LCAT 相关测定方法主要有 3 种。第 1 种是 LCAT 活性测定法, 一般用<sup>14</sup>C-胆固醇标记的、含胆固醇、卵磷脂和 ApoA I 的外源脂质体作为底物, 分析血浆 LCAT 酯化底物中<sup>14</sup>C-胆固醇的能力<sup>[24]</sup>。也有方法用荧光甾醇代替同位素标记胆固醇<sup>[25]</sup>。此方法的缺点是方法设计各异, 减小内源底物影响的程度不一, 反应体系中加入 ApoA I、巯基乙醇、白蛋白、表面活性剂等各种外源物质, 影响 LCAT 活性。此法测定的 LCAT 活性在正常个体中变化很小, 主要用于 LCAT 缺陷纯合子和杂合子的诊断。第 2 种是全血清胆固醇酯化速率 (cholesterol esterification rate, CER) 法<sup>[26]</sup>, 血清用<sup>3</sup>H-胆固醇标记, 37℃ 温育, 测定<sup>3</sup>H-胆固醇的酯化速率。也有一些方法不采用同位素, 用酶法或色谱的方法直接测定温育前后游离胆固醇的变化。CER 测定受内源脂蛋白组成和功能的影响较大, 结果不能反映体内真正 LCAT 活性, 即同样的 LCAT 表观活性, 可能是 LCAT 活性较低、底物较高, 也可能是活性较高、底物较低。近年, 有研究者将此方法用于人群研究, 得出

LCAT 活性是 CVD 危险因素的结论<sup>[22-23]</sup>。第 3 种是高密度脂蛋白胆固醇分数酯化速率 (FERHDL) 法<sup>[26-28]</sup>, 测定的是去除 VLDL 和 LDL 后的 HDL 上 FC 的酯化速率, 之前测定方法一直为 Dobiasova 建立的同位素示踪法<sup>[27]</sup>; 而我们课题组也建立了安全、简便、精密的高效液相色谱法<sup>[28]</sup>。

FERHDL 是迄今为止进行过最多人群试验的 LCAT 相关指标。大量研究结果一致表明, FERHDL 与心血管病及其主要危险因素呈明显正相关, 是预测动脉粥样硬化进展情况的最佳实验室指标<sup>[27-30]</sup>。研究发现, FERHDL 与 HDL 和 LDL 颗粒大小、HDLC 及甘油三酯水平密切相关, 小颗粒 HDL 越多、HDLC 越低、甘油三酯越高, FERHDL 越高; FERHDL 是冠心病的独立危险因素和重要实验室指标。然而, 如果 FERHDL 确实反映体内 LCAT 活性, 则说明“LCAT 活性越高, CVD 危险越大”, 这一发现显然与 LCAT 动脉粥样硬化保护作用不一致, 这一矛盾目前尚没有合理的解释。我们认为, FERHDL 升高可能恰恰反映体内 LCAT 活性降低。FERHDL 测定的是去除  $\beta$ -脂蛋白后 HDL 上的 LCAT 活性, 因为 LCAT 的合适底物是小颗粒 HDL, FERHDL 升高很可能是由于小颗粒 HDL 增多, 而小颗粒 HDL 增多正是体内 LCAT 活性降低、HDL 成熟缓慢的表现<sup>[28]</sup>。

#### 5 LCAT 研究需要建立真正反映 LCAT 活性的测定方法

LCAT 相关的机制研究、流行病学研究和临床研究都需要简便、精密和准确的测定方法。方法应具备下列性能、特征: 不受内源底物水平影响; 不改变血清原来的 LCAT 抑制因素和激活因素情况, 结果真正反映体内 LCAT 活性; 催化反应表现零级动力学 (在一定时间段内, 单位时间转化底物的摩尔数相同); 有足够线性范围; 不使用同位素, 安全、简便, 适合临床应用。LCAT 活性测定与其他血清酶 (如转氨酶) 测定不同, 其底物 (胆固醇和卵磷脂) 水中不溶, 人工外源底物的种类及其制备是影响方法重复性和可靠性的重要因素。过去方法中都采用脂质体或蛋白脂质体, 稳定性和可重复性差; 需研究制备易复制、性能稳定、反应活性高的外源底物。另外, 酶活性测定需要可靠的反应监测手段。目前方法多使用放射性同位素标记的胆固醇或可用于荧光检测的胆固醇同型物。放射性胆固醇安全性差, 可应用范围受限; 荧光胆固醇同型物很难与胆

固醇的酯化反应完全一致。最可靠的方法是高度精密和灵敏的胆固醇测定方法,直接测定底物减少或产物生成。

## 6 结语与展望

综上所述,过去 50 多年的研究证明 LCAT 在动脉粥样硬化的发生和发展中起着重要作用,但仍需更多的研究以确定其作用机制。安全、简便、真正反应 LCAT 活性的测定方法的建立将为 LCAT 研究提供有价值的实验手段。

### [参考文献]

- [1] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1 670-681.
- [2] Baliga RR. HDLCholesterol: perfection is the enemy of good[J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96(1): 27-37.
- [3] Fisher EA, Feig JE, Hewing B, et al. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(12): 2 813-820.
- [4] Kunnen S, Van Eck M. Lecithin:cholesterol acyltransferase: old friend or foe in atherosclerosis[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(9): 1 783-799.
- [5] Ossoli A, Simonelli S, Vitali C, et al. Role of LCAT in atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 23(2): 119-127.
- [6] Schindler PA, Settineri CA, Collet X, et al. Site-specific detection and structural characterization of the glycosylation of human plasma proteins lecithin:cholesterol acyltransferase and apolipoprotein D using HPLC/electrospray mass spectrometry and sequential glycosidase digestion[J]. *Protein Sci*, 1995, 4(4): 791-803.
- [7] Glukhova A, Hinkovska-Galcheva V, Kelly R, et al. Structure and function of lysosomal phospholipase A2 and lecithin:cholesterol acyltransferase[J]. *Nat Commun*, 2015, 3(6): 6 250-278.
- [8] Piper DE, Romanow WG, Gunawardane RN, et al. The high resolution crystal structure of human LCAT[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(9): 1 711-719.
- [9] Albers JJ, Bergelin RO, Adolphson JL, et al. Population-based reference values for lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT)[J]. *Atherosclerosis*, 1982, 43(2-3): 369-379.
- [10] Nishida HI, Nakanishi T, Yen EA, et al. Nature of the enhancement of lecithin-cholesterol acyltransferase reaction by various apolipoproteins[J]. *J Biol Chem*, 1986, 261(26): 12 028-035.
- [11] Hutchins PM, Heinecke JW. Cholesterol efflux capacity, macrophage reverse cholesterol transport and cardioprotective HDL[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(5): 388-393.
- [12] 王默,董军,陈文祥. 血清巨噬细胞间胆固醇流动与高密度脂蛋白功能及动脉粥样硬化[J]. *临床检验杂志*, 2013, 31(5): 336-338.
- [13] Zhao Y, Van Berkel TJ, Van Eck M. Relative roles of various efflux pathways in net cholesterol efflux from macrophage foam cells in atherosclerotic lesions[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21(5): 441-453.
- [14] Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(2): 127-135.
- [15] Kuivenhoven JA, Pritchard H, Hill J, et al. The molecular pathology of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndromes[J]. *J Lipid Res*, 1997, 38(2): 191-205.
- [16] Llera-Moya M, Drazul-Schrader D, Asztalos BF, et al. The ability to promote efflux via ABCA1 determines the capacity of serum specimens with similar high-density lipoprotein cholesterol to remove cholesterol from macrophages[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(4): 796-801.
- [17] Xie C, Turley SD, Dietschy JM. ABCA1 plays no role in the centripetal movement of cholesterol from peripheral tissues to the liver and intestine in the mouse[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(7): 1 316-329.
- [18] Foger B, Chase M, Amar MJ, et al. Cholesteryl ester transfer protein corrects dysfunctional highdensity lipoproteins and reduces aortic atherosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferasetransgenic mice[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(52): 36 912-920.
- [19] Brousseau ME, Hoeg JM. Transgenic rabbits as models for atherosclerosis research[J]. *J Lipid Res*, 1999, 40(3): 365-375.
- [20] Amar MJ, Shamburek RD, Vaisman B, et al. Adenoviral expression of human lecithin-cholesterolacyltransferase in non-human primates leads to an antiatherogenic lipoprotein phenotype byincreasing high-density lipoprotein and lowering low-density lipoprotein[J]. *Metabolism*, 2009, 58(2): 568-575.
- [21] Sethi AA, Sampson M, Warnick R, et al. High pre-beta1 HDL concentrations and low lecithin:cholesterol acyltransferase activities are strong positive risk markers for ischemic heart disease and independent of HDLCholesterol[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(7): 1 128-137.
- [22] Tani S, Takahashi A, Nagao K, et al. Association of lecithin:cholesterol acyltransferase activity and high-density lipoprotein cholesterol efflux capacity in humans[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(12): 2 250-258.

- thin-cholesterol acyltransferase activity measured as a serum cholesterol esterification rate and low-density lipoprotein heterogeneity with cardiovascular risk: a cross-sectional study[J]. *Heart Vessels*, 2015, 4(19): 1-10.
- [23] Tanaka SI, Yasuda T, Ishida T, et al. Increased serum cholesterol esterification rates predict coronary heart disease and sudden death in a general population[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(5): 1 098-104.
- [24] Vaisman BL, Remaley AT. Measurement of lecithin-cholesterol acyltransferase activity with the use of a peptide-proteoliposome substrate[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 6(1027): 343-352.
- [25] Homan R, Esmail N, Mendelsohn L, et al. A fluorescence method to detect and quantitate sterol esterification by lecithin:cholesterol acyltransferase[J]. *Anal Biochem*, 2013, 441(1): 80-86.
- [26] Channon KM, Clegg RJ, Bhatnagar D, et al. Investigation of lipid transfer in human serum leading to the development of an isotopic method for the determination of endogenous cholesterol esterification and transfer[J]. *Atherosclerosis*, 1990, 80(3): 217-226.
- [27] Dobiášová M, Fröhlich J, Sedová M, et al. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(3): 566-571.
- [28] 陈文祥, 董军, 王抒. 血浆高密度脂蛋白胆固醇酯化速率与心血管疾病[J]. *中华检验医学杂志*, 2005, 28(4): 321-324.
- [29] Dong J, Yu S, Yang R, et al. A simple and precise method for direct measurement of fractional esterification rate of high density lipoprotein cholesterol by high performance liquid chromatography[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(4): 557-564.
- [30] Fröhlich J, Dobiasova M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography[J]. *Clin Chem*, 2003, 49(11): 1 873-880.
- (此文编辑 曾学清)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 美国《科学》杂志简介

《科学》(Science)杂志,是美国最大的科学团体“美国科学促进会”(American Association for the Advancement of Science, AAAS)主办的官方刊物。它是全世界最权威的学术刊物之一,是世界学术界享有盛誉的自然科学期刊;在世界上所有同行评议的综合性科学期刊中拥有最大的付费读者群,全球读者总数估计为 100 万人,全球发行量超过 150 万份。

《科学》杂志由世界伟大的科学家、发明家托马斯·阿尔瓦·爱迪生(Thomas Alva Edison)于 1880 年投资 1 万美元创办。1894 年,《科学》杂志成为 AAAS 的官方刊物。

《科学》杂志为周刊,全年共出版 51 期。《科学》周刊既是一本传统的顶尖级学术刊物,也是一本权威的科学新闻杂志,其每一期的前半部分由一组出色的科技新闻记者撰稿;后半部分主要发表来自世界各地的出类拔萃的科学家们所撰写的科学论文。

《科学》杂志属于综合性科学杂志。它的科学新闻报道、综述、分析、书评等部分,都是权威的科普资料,因此,该杂志也适合一般读者阅读,以秉承 AAAS 和《科学》杂志“发展科学,服务社会”的宗旨和理念。

多数科技期刊都要向作者收取审稿、评论、发表等相关费用。但《科学》杂志发表来稿是免费的,从不向作者收取任何版面费,更不会按照论文的篇幅长短收费。《科学》杂志的资金来源共有 3 个部分:AAAS 的会员费、印刷版和在线版的订阅费、广告费。不过,《科学》杂志发表的论文平均每篇有 1~4 张图表,如果这些图表是黑白的,就不收费,如果是彩色的,则会向作者收费。收费规则是:第 1 幅,收费 600 美元;以后其他各幅,每幅收费 400 美元。

《科学》杂志的主要竞争对手为英国的《自然》(Nature)杂志。《自然》杂志创办于 1869 年,曾发表了大量的查尔斯·罗伯特·达尔文(Charles Robert Darwin)、托马斯·亨利·赫胥黎(Thomas Henry Huxley)等科学大师的文章。21 世纪的前 4 年中,二者为率先发表人类基因排列的图谱而激烈竞争。

《科学》杂志在线投稿地址为: <http://www.submit2science.org>。