

2026年度陕西省科学技术奖提名项目公示材料

一、项目名称

硫酸化修饰异常导致骨骼发育疾病的机制

二、提名者及提名意见

提名者：陕西省卫生健康委员会

提名意见：

拟提名该项目为陕西省自然科学奖。

三、项目简介

硫酸化修饰是一类广泛发生于骨骼细胞外基质成分的、功能丰富的化学修饰。根据2023年国际骨骼畸形协会分类指南，硫酸化修饰相关基因突变导致的骨骼发育疾病已多达12种，统称为“硫酸化修饰异常组”。该类疾病虽多属罕见病，但可导致患者遭受严重影响生活质量的骨骼畸形，甚至致死性软骨发育不良，极大危害患者生命健康。然而，该领域长期面临三个关键科学问题未能解决：首先，硫酸化修饰异常所致骨骼疾病的临床表现异质性极高——从致死性软骨发育不良、到局限性骨缺损、再到仅是骨骼退变易感性增加，其异质性形成的深层机制尚不清楚；其次，不同严重程度疾病背后的分子机制差异未被揭示，即为何同一基因缺陷可导致截然不同的临床结局；第三，上述疾病目前均无有效药物干预手段。本项目为基础研究类项目，所属学科为骨外科学，任务来源于国家自然科学基金相关课题，历时十余年，围绕上述三个关键科学问题，系统解析了硫酸化修饰异常在骨骼发育与退变疾病中的作用机制并揭示可药靶点，创新性地提出了“突变剂量效应”理论以解释临床表现异质性，结果推动临床疾病分类指南更新，为临床避免“异病同治”的诊疗陷阱提供关键理论依据。

1. 主要科学发现

(1) 阐明硫酸化修饰完全缺失致软骨发育不良的分子机制与干预策略, 推动国际骨骼畸形分类指南更新。①率先构建SLC26A2基因突变所致致死性软骨发育不良小鼠模型, 证实软骨内成骨障碍为该病核心病理基础; ②首次鉴定软骨胶原蛋白为硫酸化修饰的关键底物, 发现SLC26A2缺失导致胶原蛋白分泌受阻, 激活内质网应激ATF6信号通路, 抑制软骨细胞增殖; ③应用ATF6下游效应分子抑制剂BGJ398, 显著延长致死性软骨发育不良疾病模型存活期。上述成果发表于EBioMedicine (代表性论著3), 被2023年国际骨骼畸形分类指南制订者Superti教授和ClinGen骨骼疾病基因策展专家小组引用为关键参考依据。此外, 受邀撰写内质网应激调控骨骼发育方法学章节, 发表于Springer Nature系列丛书Methods Mol. Biol. (代表性论著6)。

(2) 解析硫酸化修饰部分缺失致先天性椎弓峡部裂的发病机制, 创建先天性椎弓峡部裂遗传学说。①首次于疾病家系中鉴定SLC26A2 p.D673V为先天性椎弓峡部裂新型致病突变, 利用点突变小鼠证实FGF信号异常激活诱导椎体神经弓软骨结合提前骨化, 据此提出“发育缺陷为结构基础、力学应答为诱发因素”的发病模式; ②揭示FGF信号在中轴骨发育中的关键作用, 首次发现MMP14通过剪切ADAM9精细调控FGF信号转导; ③使用斑马鱼遗传研究体系发现FGF信号缺失增强Wnt/ β -catenin通路并导致骨矿化延迟, β -catenin抑制剂XAV939可有效挽救该表型。上述成果发表于The FASEB Journal (代表性论著4)、Developmental Cell (代表性论著2, 获Faculty Opinions F1000推荐) 及Theranostics (代表性论著5), 主编《骨骼发育畸形与损伤修复进展》(代表性论著7), 主译《人体骨骼发育学》(代表性论著8)。

(3) 揭示硫酸化修饰基因多态性决定骨退变易感性，引领遗传学视角解析骨骼退变范式创新。①通过对42万人骨密度全基因组荟萃分析及成骨细胞谱系条件性敲除小鼠模型，鉴定硫酸化修饰关键基因SLC26A2单核苷酸突变位点与骨密度降低存在因果关系；②首次发现硫酸化缺陷降低细胞外基质刚度，抑制成骨细胞黏着斑形成及FAK-YAP/TAZ力学转导，阻碍成骨分化成熟；③证实小分子药物XMU-MP-1可促进力学信号转导，显著改善硫酸化修饰缺陷导致的骨量丢失，并在绝经后骨质疏松小鼠模型中确证药物疗效。上述成果发表于**Science Translational Medicine**（代表性论著1）。

综上，该项目创新性地提出了“硫酸化修饰相关遗传骨病谱系”的疾病分类概念，并通过“突变剂量效应”统一解释了该谱系临床表现异质性的形成机制：功能完全缺失的突变通过诱发严重内质网应激，导致软骨发育不良（严重骨骼畸形）；功能部分缺失的突变通过激活FGF信号通路，导致先天性椎弓峡部裂（局部骨缺损）；常见变异则通过降低基质硬度影响力学转导，导致骨质疏松易感性增加（加速退变）。三种突变剂量对应三种临床结局、分子机制与可药靶点，实现了从基因型到表型的完整逻辑链条，为“同病异治”“同靶异症”提供了理论依据，避免了对不同疾病采取“异病同治”策略的陷阱。

2. 科学价值

该项目系统阐明了硫酸化修饰异常在不同突变剂量下导致三类骨骼疾病的差异化分子机制，创新性地提出了“硫酸化修饰相关遗传骨病谱系”分类概念与“突变剂量效应”模型。临床层面，推动国际骨骼畸形分类指南更新，创建先天性峡部裂发病新学说，引领骨退变疾病遗传易感性新认识；转化层面，筛选出BGJ398、

XMU-MP-1及XAV939等小分子药物，针对不同严重程度疾病提供分级干预策略，为临床避免“异病同治”的诊疗陷阱提供关键理论依据。

3. 被同行引用与评价情况

5篇代表性论文被SCI他引135次。其中，软骨发育不良研究（代表性论著3）被ClinGen骨骼疾病基因策展专家小组作为关键证据引用，支持SLC26A2与疾病关联的临床有效性判定；椎弓峡部裂研究（代表性论著4）被著名病理学专家Jonathan M. Whittamore引为关键方法学证据；发育调控机制研究（代表性论著2）入选Faculty Opinions（F1000）推荐；斑马鱼遗传研究体系（代表性论著5）被美国国立卫生研究院Carlos R. Ferreira教授引为关键动物模型证据，为FGFR3相关中轴骨疾病提升至“中等”基因-疾病关系提供实验性支持；硫酸化修饰调控骨形成研究（代表性论著1）获国家自然科学基金委网站专题报道，并被Nature Reviews Rheumatology主编专文评述。

4. 项目小结

该项目围绕硫酸化修饰异常相关骨骼疾病的遗传致病性与发病机制开展了系统性研究，从突变剂量效应出发，揭示了临床表现异质性的形成规律与差异化分子机制，并验证了“同病异治”干预策略的可行性。项目组在骨骼发育领域共发表SCI论文70余篇，其中影响因子>10分20篇；授权美国PCT专利1项、中国发明专利12项；出版学术专著17部；牵头及参编骨骼发育不良诊疗指南11项；研究成果助推4名项目组成员获得国家级高层次人才。

四、客观评价

1. 针对科学发现-1的评述

发表在EBioMedicine（代表性论著3），首次通过构建基因编辑小鼠，成功再现了人类致死性骨骼发育异常的表型，揭示了硫酸化修饰关键基因SLC26A2与软骨发育不良之间的基因型-表型关联。被下列同行所引用和评述：

1. ClinGen骨骼疾病基因策展专家小组在定义基因和疾病临床相关性的研究《Evidence-based classification of genes implicated in skeletal disorders using the ClinGen curation framework》（J Bone Miner Res. 2025 Nov 28;zjaf183）引用了代表性论著3，作为关键证据。

2. 国际骨骼畸形分类指南制订者Superti教授与国际骨骼遗传疾病领域著名专家、意大利帕维亚大学Antonio Rossi教授联合撰写《Skeletal Dysplasias Caused by Sulfation Defects》（Int J Mol Sci. 2020 Apr 14;21(8):2710）的综述中，引用了代表性论著3，肯定了我们在揭示SLC26A2相关致死性软骨发育不良的发病机制中的工作，并将其作为SLC26A2疾病分类的参考依据。

3. 代表性论著3中自主构建的SLC26A2基因编辑小鼠，因准确复现患者疾病临床表现、其独特科学价值被国际权威小鼠基因组信息学数据库（Mouse Genome Informatics）收录（网页地址：<https://www.informatics.jax.org/allele/MGI:6404520>），获得了国际同行的广泛认可。

2. 针对科学发现-2的评述

发表在The FASEB Journal（代表性论著4，综合TOP期刊），Developmental Cell（代表性论著2，发育TOP期刊）和Theranostics（代表性论著5，医学TOP期刊）上的三篇文章首次于疾病家系中发现硫酸化修饰关键基因SLC26A2 p.D673V突变通过异常激活FGF信号通路导致中轴骨病变，并阐明了FGF信号通路异常导致四

肢长骨和颅骨畸形的分子机制，并首次建立斑马鱼中轴骨畸形遗传模型，进一步发现 β -catenin抑制剂XAV939可挽救FGF突变体斑马鱼的疾病表型，被下列同行所引用和评述：

1. 国际病理学领域专家佛罗里达大学病理学系Jonathan M. Whittamore教授在病理学Top期刊Comprehensive Physiology撰写的综述《Oxalate Flux Across the Intestine: Contributions From Membrane Transporters》中，引用了代表性论著4，并指出我们所建立的小鼠模型在研究相关疾病方面具有重要的方法学参考价值。

2. 北京市创伤骨科研究所主任吴成爱教授在其探究多发性骨骺发育不良软骨病变的研究《Biallelic variants in SLC26A2 cause multiple epiphyseal dysplasia-4 by disturbing chondrocyte homeostasis》中，引用了我们的代表性论著4，明确指出该研究为阐明SLC26A2基因在体内的功能表型提供了关键证据。

3. Faculty Opinions(F1000)专家组推荐代表性论著2为骨骼发育领域必读文章，高度肯定了我们通过精准靶向FGF信号通路，挽救骨骼发育畸形的研究工作。

4. 美国著名骨骼代谢领域专家密歇根大学Stephen J Weiss教授在解析骨形成和吸收机制的研究《Osteoclast-mediated bone resorption is controlled by a compensatory network of secreted and membrane-tethered metalloproteinases》（Sci Transl Med. 2020 Feb 5;12(529):eaaw6143）中，将我们关于基质金属蛋白酶维持FGF信号通路活性的发现（代表性论著2）作为关键理论参考。

5. 国际牙医学院院士潘永初教授在关于颅面发育的研究《MET TL3-dependent m6A modification of PSEN1 mRNA regulates craniofacial development through the Wnt/ β -catenin signaling pathway》(Cell Death Dis. 2024 Mar 20;15(3):229.)中引用了我们代

表性论著5的发现，作为佐证FGF-Wnt信号轴在调控中轴骨发育的关键证据。

6. ClinGen骨骼疾病基因策展专家小组在定义基因和疾病临床相关性的研究《Evidence-based classification of genes implicated in skeletal disorders using the ClinGen curation framework》（J Bone Miner Res. 2025 Nov 28;zjaf183）引用了代表性论著5，作为得以推荐FGFR3用于临床检测的关键实验证据。

3. 针对科学发现-3的评述

发表在Science Translational Medicine（代表性论著1）上的文章证实硫酸化修饰异常可作为骨骼发育和退变疾病的“共性致病机制”和“共同可药靶点”，实现靶向硫酸化修饰的骨骼退变治疗策略的创新。被下列同行所引用和评述：

1. 国家自然科学基金委医学科学部专题报道了代表性论著1，高度肯定了我们在硫酸化修饰缺陷诱导骨质疏松的研究前沿性，认可该研究所具有的临床转化价值。

2. Nature Reviews Rheumatology主编Sarah Onuora对代表性论著1进行专文评述，认为研究成果为揭示硫酸化修饰如何影响骨基质的物理性状提供了新的视角。

3. 硫酸化修饰调控骨骼退变的研究（代表性论著1）被领域高水平研究论著广泛引用（Nat Commun. 2025 Aug 14;16:7543 & Sci Adv. 2025 Dec 5;11(49):eadz9329），及多篇领域综述引用（Stem Cell Res Ther. 2024 Oct 29;15(1):386 & Cytojournal. 2025 Feb 8:22:13）。

五、代表性论文专著目录

序号	论文专著名称	刊名	作者	年卷 页码 (xx 年 xx	发表 时间	通讯 作者	第 一 作 者	国内作 者	他 引 总 次	检索 数据 库	知识 产权 是否 归国
----	--------	----	----	-------------------------	----------	----------	------------------	----------	------------------	---------------	----------------------

				卷 xx 页)					数		内所有
1	Targeting sulfation-dependent mechanoreciprocity between matrix and osteoblasts to mitigate bone loss	Science Translation Medicine	Zheng, Chao; Liu, He; Zhao, Pianpian; Lu, Weiguang; Song, Shiju; He, Ting; Fan, Jin; Wang, Di; Yang, Pengfei; Jie, Qiang; Zheng, Houfeng; Luo, Zhuojing; Yang, Liu	2023 年 15 卷 eadg3 983	2023 年 8 月 23 日	Yang, Liu; Luo, Zhuojing; Zheng, Houfeng	Zheng, Chao; Liu, He	郑超, 刘鹤, 赵翩翩, 卢玮光, 宋世菊, 贺婷, 范静, 王迪, 杨鹏飞, 颀强, 郑厚峰, 罗卓荆, 杨柳	21	Web of Science SCIE	是
2	MT1-MMP Inactivates ADAM9 to Regulate FGFR2 Signaling and Calvarial Osteogenesis	Developmental Cell	Chan, Kui Ming; Wong, Hoi Leong Xavier; Jin, Guoxiang; Liu, Baohua; Cao, Renhai; Cao, Yihai; Lehti, Kaisa; Tryggvason, Karl; Zhou, Zhongjun	2012 年 22 卷 1176-1190 页	2012 年 5 月 24 日	Zhou, Zhongjun	Chan, Kui Ming; Wong, Hoi Leong Xavier	陈居明, 王凯亮, 金国祥, 刘宝华, 周中军	55	Web of Science SCIE	是

3	Suppressin g UPR-depe ndent overactivat ion of FGFR3 signaling ameliorate s SLC26A2- deficient chondrody splasias	EBio Medi cine	Zheng, Chao; Lin, Xisheng; Xu, xiaolong; Wang, Cheng; Zhou, Jinru; Gao, Bo; Fan, Jin; Lu, Weiguang; Hu, Yaqian; Jie, Qiang; Luo, Zhuojing; Yang, Liu	2019 年 40 卷 695-7 09 页	2019 年 1 月 23 日	Yang, Liu; Luo, Zhuoj ing; Jie, Qiang	Zhe ng, Cha o; Lin, Xis hen g; Xu, xiao lon g	郑超, 林 希圣, 徐 小龙, 王 承, 周晋 如, 高 博, 范 静, 卢玮 光, 胡雅 茜, 颀 强, 罗卓 荆, 杨柳	24	Web of Scien ce SCIE	是
4	Phenotypic characteriz ation of Slc26a2 mutant mice reveals a multifactor ial etiology of spondyloly sis	The FASE B Journ al	Zheng,Cha o; Lin, Xisheng; Liu, He; Lu, Weiguang; Xu, Xiaolong; Wang, Di; Gao, Bo; Wang, Cheng; Zhou, Jinru; Fan, Jing; Hu, Yaqian; Jie, Qian; Chen, Di; Yang, Liu; Luo, Zhuojing	2020 年 34 卷 720-7 34 页	2019 年 11 月 26 日	Luo, Zhuoj ing; Yang, Liu	Zhe ng, Cha o; Lin, Xis hen g; Liu, He; Lu, Wei gua ng	郑超, 林 希圣, 刘 鹤, 卢玮 光, 徐小 龙, 王 迪, 高 博, 王 承, 周晋 如, 范 静, 胡雅 茜, 颀 强, 陈 棣, 杨 柳, 罗卓 荆	4	Web of Scien ce SCIE	是

5	Fgfr3 mutation disrupts chondrogenesis and bone ossification in zebrafish model mimicking CATSHL syndrome partially via enhanced Wnt/ β -catenin signaling	Therapeutics	Sun, Xianding; Zhang, Ruobin; Chen, Hangang; Du, Xiaolan ; Chen, Shuai ; Huang, Junlan; Liu, Mi ; Xu, Meng ; Luo, Fengtao; Jin, Min ; Su, Nan ; Qi, Huabing; Yang, Jing ; Tan, Qiaoyan ; Zhang, Dali; Ni, Zhenhong; Liang, Sen ; Zhang, Bin; Chen, Di; Zhang, Xin; Luo, Lingfei; Chen, Lin; Xie, Yangli	2020 年 10 卷 7111-7130 页	2020 年 5 月 30 日	Luo, Lingfei; Chen, Lin; Xie, Yangli	Sun , Xianding; Zhang, Ruobin; Chen, Hangang; Du	孙先定、张若彬、陈涵纲、杜晓兰、陈帅、黄俊兰、刘汨、许萌、罗凤涛、金旻、苏楠、戚华兵、杨京、谭乔燕、张大力、倪振洪、梁森、张斌、陈棣、张昕、罗凌飞、陈林、谢杨丽	31	Web of Science SCIE	是
---	--	--------------	---	-------------------------	-----------------	--------------------------------------	--	--	----	---------------------	---

6	Analyze Mouse Knockout Models of UPR Pathway Elements	The Unfolded Protein Response	Zheng, Chao; Wang, Cheng; Jie, Qiang; Yang, Liu	2022 年 2378 卷 205-219 页	2022 年 1 月 5 日	Yang, Liu; Jie, Qiang	Zheng, Chao	郑超, 王承, 颀强, 杨柳	1	MEDLINE	是
7	《骨骼发育畸形与损伤修复进展》	西 北 大 学 出 版 社	主编: 颀强, 陈富林, 杨柳	2024 年 2 月 第一版	2024 年 2 月 1 日	/	/	颀强, 陈富林, 杨柳	0	中国知网, 中国引文数据库	是
8	《人体骨骼发育学》	人 民 军 医 出 版 社	主译: 罗卓荆, 杨柳	2014 年 第一版	2014 年 4 月 1 日	/	/	罗卓荆, 杨柳	6	中国图书引证统计分析数据库	是

六、主要完成人情况

姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目贡献
杨柳	第一	全 军 骨 科 研 究 所 副 所 长	教授	中 国 人 民 解 放 军 空 军 军 医 大 学	中 国 人 民 解 放 军 空 军 军 医 大 学	主持本项目大部分工作，主要贡献是主要科学发现 1、2、3，如下：1.揭示硫酸化修饰对四肢骨发育的调控机制，首次发现内质网应激介导硫酸化修饰缺陷引起的四肢骨短缩，推动国际骨骼畸形分类指南更新。2.揭示硫酸化修饰对中轴骨发育的调控机制，首次发现FGF 信号通路介导硫酸化修饰缺陷引起的中轴骨畸形，创建先天性峡部裂发病新学说。3.揭示硫酸化修饰基因多态性决定骨退变易感

						性，首次发现硫酸化修饰通过基质硬度调控成骨细胞终末分化，实现骨质疏松力学治疗策略创新。本人工作量占本项目工作的 60%，作为通讯作者发表代表性论著 1、3、4、6、7、8
郑超	第二	骨科实验室副主任	副教授	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	参与本项目部分工作，主要贡献是主要科学发现 1、2、3，如下：1.揭示硫酸化修饰对四肢骨发育的调控机制，首次发现内质网应激介导硫酸化修饰缺陷引起的四肢骨短缩，推动国际骨骼畸形分类指南更新。2.揭示硫酸化修饰对中轴骨发育的调控机制，首次发现 FGF 信号通路介导硫酸化修饰缺陷引起的中轴骨畸形，创建先天性峡部裂发病新学说。3.揭示硫酸化修饰基因多态性决定骨退变易感性，首次发现硫酸化修饰通过基质硬度调控成骨细胞终末分化，实现骨质疏松力学治疗策略创新。本人工作量占本项目工作的 50%，作为第一作者发表代表性论著 1、3、4、6
罗卓荆	第三	全军骨科研究所所长	主任医师，教授	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	参与本项目部分工作，主要贡献是主要科学发现 1、2、3，如下：1.揭示硫酸化修饰对四肢骨发育的调控机制，首次发现内质网应激介导硫酸化修饰缺陷引起的四肢骨短缩，推动国际骨骼畸形分类指南更新。2.揭示硫酸化修饰对中轴骨发育的调控机制，首次发现 FGF 信号通路介导硫酸化修饰缺陷引起的中轴骨畸形，创建先天性峡部裂发病新学说。3.揭示硫酸化修饰基因多态性决定骨退变易感性，

						首次发现硫酸化修饰通过基质硬度调控成骨细胞终末分化，实现骨质疏松力学治疗策略创新。本人工作量占本项目工作的 50%，作为通讯作者发表代表性论著 1、3、4、8
颀强	第四	儿 童 病 院院长	主 任 医 师，教授	西 安 市 红 会 医 院（西安 市 骨 科 研究所）	西 安 市 红 会 医 院（西安 市 骨 科 研究所）	参与本项目部分工作，主要贡献是主要科学发现 1，2，如下：1.揭示硫酸化修饰对四肢骨发育的调控机制，首次发现内质网应激介导硫酸化修饰缺陷引起的四肢骨短缩，推动国际骨骼畸形分类指南更新。2.揭示硫酸化修饰对中轴骨发育的调控机制，首次发现 FGF 信号通路介导硫酸化修饰缺陷引起的中轴骨畸形，创建先天性峡部裂发病新学说。本人工作量占本项目工作的 50%，作为通讯作者发表代表性论著 3，6，7。
谢杨 丽	第五	主任	教授	中 国 人 民 解 放 军 陆 军 特 色 医 学中心	中 国 人 民 解 放 军 陆 军 特 色 医 学中心	参与本项目部分工作，主要贡献是主要科学发现 2，如下：2.3 首次建立斑马鱼遗传研究体系，探索 FGF 信号异常相关中轴骨畸形，成功利用 β -catenin 抑制剂 XAV939 挽救表型。本人工作量占本项目工作的 30%，作为通讯作者发表代表性论著 5。
周中 军	第六	主任	教授	香 港 大 学 深 圳 研究院		参与本项目部分工作，主要贡献是主要科学发现 2，如下：2.2 揭示 FGF 信号通路在中轴骨发育中的重要作用，首次发现 MMP14 通过剪切 ADAM9 蛋白精细调控 FGF 信号转导的崭新机制。本人工作量占本项目工作的 30%，作为通讯作者发表代表性论著 2。

七、主要完成单位情况

完成单位	排名	创新推广贡献
中国人民解放军空军军医大学	第一	中国人民解放军空军军医大学负责行政管理、组织实施该成果项目，包括相关课题、基金的申报、执行、中期检查、评估、结题验收、经费管理，并组织行政管理、后勤保障人员协作，协调研究人员在项目执行过程中的配备和保障，提供公共设施保障（包括仪器设备、水电气暖）等。同时强化知识产权保护，提供整体支持体系，保证本成果的实施和完成。
西安市红会医院（西安市骨科研究所）	第二	作为本项目的重要合作方，西安市红会医院为本研究提供了不可或缺的关键技术支撑与核心实验条件。包括人员派驻与智力支持，有效充实了核心研究力量，并积极配合牵头单位完成本单位承担子任务的经费预算执行、中期汇报及结题材料整理，确保整体项目进度协调一致。
中国人民解放军陆军特色医学中心	第三	作为本项目的协同合作单位，中国人民解放军陆军特色医学中心在项目实施过程中提供了辅助性但不可或缺的技术及基础资源支撑。通过输出核心实验数据，为整个创新链提供了承上启下的技术枢纽作用，是成果实施和完成的重要推动力量

八、完成人合作关系说明

杨柳、郑超、罗卓荆和颀强对该项目“重要科学发现”中第1项做出了创新性贡献。杨柳、罗卓荆、颀强为代表性论著3的共同通讯作者，郑超为代表性论著3的第一作者；杨柳、郑超、颀强为代表性论著6的合著作者。他们的研究揭示硫酸化修饰对四肢骨发育的调控机制。代表性论著3首次发现内质网应激介导硫酸化修饰缺陷引起的四肢骨短缩，推动国际骨骼畸形分类指南更新。并受邀撰写内质网应激调控骨骼发育方法学章节。相关成果发表于EBioMedicine、Methods Mol. Biol.。

杨柳、郑超、罗卓荆对该项目“重要科学发现”中第3项做出了创新性贡献。杨柳、罗卓荆为代表性论著1的共同通讯作者，郑

超为代表性论著1的第一作者。他们的研究揭示硫酸化修饰基因多态性决定骨退变易感性，首次发现硫酸化修饰通过基质硬度调控成骨细胞终末分化，实现骨质疏松力学治疗策略创新。相关成果发表于**Science Translational Medicine**。

杨柳、郑超、罗卓荆和颀强对该项目“重要科学发现”中第2项做出了创新性贡献。杨柳、罗卓荆为代表性论著4的共同通讯作者，郑超为代表性论著4的第一作者；杨柳、郑超和颀强为代表性论著7的合著作者；杨柳和罗卓荆为代表性论著8的合著作者。他们的研究揭示硫酸化修饰对中轴骨发育的调控机制，首次于疾病家系中鉴定SLC26A2 p.D673V为中轴骨新型致病突变，揭示其导致先天性椎弓峡部裂的关键致病机理。相关成果发表于**The FASEB Journal**。围绕骨骼发育调控机制研究，主编《骨骼发育畸形与损伤修复进展》，主译《人体骨骼发育学》。

杨柳、周中军与谢杨丽保持长期研究合作。杨柳与周中军共同发起了**X-Age**项目，此项目通过标准化队列、多组学数据和数字孪生技术，建立适合中国人群的生物学年龄评估体系，推动衰老研究与精准健康管理，合作成果发表于**Nature Aging**。杨柳与谢杨丽合作系统性地提出了一套评估骨骼衰老的多维度生物标志物框架，该框架为临床和科研提供指导，以更好地预测、诊断和干预骨骼衰老及相关疾病，合作成果发表于**Life Medicine**。周中军与谢杨丽对本项目“重要科学发现”中第2项做出了创新性贡献，分别为代表性论著2的代表性论著5的通讯作者。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者/项目排名	合作时间	合作成果	证明材料
1	论文合著	杨柳/1 郑超/2 罗卓荆/3	2023 年 8 月 23 日	Targeting sulfation-dependent mechanoreciprocity between matrix and	必备附件一

				osteoblasts to mitigate bone loss	
2	论文合著	杨柳/1 郑超/2 罗卓荆/3 颀强/4	2019 年 1 月 23 日	Suppressing UPR-dependent overactivation of FGFR3 signaling ameliorates SLC26A2-deficient chondrodysplasias.	必备附件一
3	论文合著	杨柳/1 郑超/2 罗卓荆/3 颀强/4	2019 年 11 月 26 日	Phenotypic characterization of Slc26a2 mutant mice reveals a multifactorial etiology of spondylolysis	必备附件一
4	专著合著	杨柳/1 郑超/2 颀强/4	2022 年 1 月 5 日	Analyze Mouse Knockout Models of UPR Pathway Elements	必备附件一
5	专著合著	杨柳/1 颀强/4	2024 年 2 月 1 日	《骨骼发育畸形与损伤修复进展》	必备附件一
6	专著合译	杨柳/1 罗卓荆/3	2014 年 4 月 1 日	《人体骨骼发育学》	必备附件一
7	论文合著	杨柳/1 周中军/6	2025 年 9 月 9 号	The X-Age Project to construct a Chinese aging clock	未列入附件
8	论文合著	杨柳/1 谢杨丽/5	2023 年 11 月 22 号	A framework of biomarkers for skeletal aging: a consensus statement by the Aging Biomarker Consortium	未列入附件