

1. **推荐奖种:**中华医学科技奖医学科学技术奖

2. **项目名称:**骨骼系统的新型内分泌功能

3. **推荐单位或推荐科学家:**四川大学

4. **推荐意见:**我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料, 确认全部材料真实有效, 相关栏目均符合四川省科学技术奖励工作办公室的填写要求。按照要求, 我单位和项目完成单位都已对该项目拟推荐情况进行了公示, 目前无异议。

明确骨内分泌系统发挥调节作用的分子信号网络, 可以为骨质疏松、钙磷代谢紊乱、肿瘤相关骨病, 糖尿病、高脂血症等常见病及多发病的早期诊断、靶向治疗及药物开发提供理论依据、新的方法及靶向目标。我们课题组在国家自然科学基金, 教育部等各级课题的资助下, 历时 9 年, 围绕骨骼系统的新型内分泌功能这一核心问题, 取得了如下的研究成果: 1. 首次提出了 FGF23 为内分泌激素的观点; 2. 首次发现磷在 VDR 敲除小鼠中能够恢复 FGF23 的表达; 3. 首次发现 SHARPIN 基因在骨代谢中发挥着重要的调控作用; 4. 较早提出骨与胰腺之间存在反馈环路。上述成果发表 SCI 收录论文 65 篇, 他引 2068 次, 其中 8 篇代表性论文被 *New England Journal of Medicine*; *Nature*; *Nature Reviewers Drug Discovery* 等杂志引用, 单篇最高他引 118 次; 肺癌骨转移的研究成果在 AACR 的 2016 年年度会议上入选年度被引用最高文章之一 (中国地区唯一获奖者)。

综上, 该成果起点高、难度大, 创新性突出, 每位完成人均对该项目做出了实质性贡献。

5. 项目简介:

骨、脂肪和肠道等一些非经典的内分泌组织器官近年来被发现具有重要内分泌功能。骨内分泌包括两方面的生理病理作用, 一方面是骨骼系统通过合成分泌一些新型的内分泌激素对其它组织器官的生理病理活动发挥重要的调节作用, 如骨骼产生成纤维细胞生长因子 23 (Fibroblast Growth Factor 23, FGF23), 通过血循环作用于靶器官肾调节磷代谢; 骨骼合成分泌骨钙素调节糖脂代谢和雄性激素的产生; 另一方面, 胰岛、脂肪或者一些肿瘤组织通过胰岛素、瘦素、PTHrP 及一些特殊的小 RNA (miRNAs) 等调节成骨和破骨细胞功能而调节骨骼的塑造和重

建。骨代谢、糖代谢、脂代谢和机体能量代谢组成复杂的内分泌网络精细调控机体的多种生理活动，该网络的失衡是骨质疏松症、钙磷代谢紊乱、糖尿病、肥胖和肿瘤骨转移等多种疾病的重要病理基础。

意义和目的：明确骨内分泌系统发挥调节作用的分子信号网络，可以为骨质疏松、钙磷代谢紊乱、肿瘤相关骨病，糖尿病、高脂血症等常见病及多发病的早期诊断、靶向治疗及药物开发提供理论依据、新的方法及靶向目标。我们课题组在国家自然科学基金，教育部、四川省科技厅和成都市科委等各级课题的资助下，历时 9 年，围绕骨骼系统的新型内分泌功能这一核心问题，在 FGF23 调节磷代谢、肿瘤相关代谢性骨病的骨内分泌调控机制及糖代谢的骨内分泌调节机制三方面开展了系列研究，取得了如下的研究成果：

1. 首次提出了 FGF23 为内分泌激素的观点，并证实大剂量的 FGF23 可以不通过 Klotho 与 FGFR1/2/3 结合诱导相应的信号反应，对研究 FGF23 的心脏作用特别重要；
2. 首次发现磷在 VDR 敲除小鼠中能够恢复 FGF23 的表达，这说明磷可以通过维生素 D 非依赖途径上调 FGF23 的表达，肾脏存在除维生素 D 之外的其他途径反馈调节 FGF23 的合成；
3. 首次提出 Phex 通过一个中间产物负向作用于 FGF23，而 FGF23 不是 Phex 的直接作用底物；
4. 利用无 T、B 淋巴细胞及功能性 NK 细胞的 NOD scid gamma (NSG)小鼠，经注射人小细胞肺癌细胞 SBC5，成功构建了一种新型的肺癌骨转移的动物模型；在此模型基础上，我们进一步研究发现，miRNA-335 靶向调节 RANKL 和 IGF-IR 的表达，从而抑制破骨细胞的形成和活性、降低肿瘤细胞的增殖能力。表明以成骨细胞和破骨细胞为中心的骨新型内分泌功能对肿瘤发展的调控；
5. 利用 miRNA 组学方法发现，miR-204 靶向作用于 HMGA2、RAS 及 TP53 等与 MPNSTs 发生密切相关的蛋白而抑制肿瘤的发展；
6. Nf1 基因为重要的抑癌基因，我们研究证实 RAS 信号通路在 NF1 成骨细胞中过度激活；并且 mTOR 信号通路在 NF1 破骨细胞中过度激活；表明抑癌基因不仅与肿瘤发生、发展相关联，同时调控成骨、破骨细胞功能，影响骨的生长发育；
- 7.首次发现 SHARPIN 基因在骨代谢中发挥着重要的调控作用，为调控骨代谢的新

型因子；

8.我们提出骨与胰腺之间存在反馈环路，胰腺分泌的胰岛素促进骨形成；骨组织可通过向循环中释放游离 OCN，从而促进胰岛素和脂联素分泌，调控糖的代谢；上述成果发表 SCI 收录论文 65 篇，他引 2068 次，其中 8 篇代表性论文被 *New England Journal of Medicine*; *Nature*; *Nature Reviewers Drug Discovery* 等杂志引用，单篇最高他引 118 次；肺癌骨转移的研究成果在 AACR 的 2016 年年度会议上入选年度被引用最高文章之一（中国地区唯一获奖者），并于 2010 年被授予中华医学会骨科分会年度最高奖励-赵以甦骨科基础研究奖（全国奖励 1 人，分别被新浪网、雅虎网等媒体报道并接受了中华医学论坛报专题访问）。第一完成人是四川省海外高层次留学归国人才、卫生厅第九届学术技术带头人及四川省医学会骨质疏松专业委员会副主任委员，所在的内分泌代谢病学科为卫计委临床重点专科。基于上述成果，已培养博士后 3 名，研究生共计 21 名。

6. 客观评价

一 检索报告经教育部科技查新工作站检索：经检索 (SCI-EXPANDED):2005-present; OVID MEDLINE; CAJD; CDFD; CMFD; CPCD; CSCD; CMCI; 被收录的 15 篇论文共被引用 802 次；其中 SCI 引用 694 次；

二 本项目发表的核心代表性论文的他人评价情况：

代表性论文 1 被引用 147 次，文章被多篇发表在高影响因子杂志引用，包括：*Physiological Reviews* (IF:31.05)，*Annual Review of Physiology* (IF:15.754)，*Journal of Clinical Investigation* (IF:12.575)，*Annals of Internal Medicine* (IF:16.59)，*Circulation* (IF:17.2)，*New England Journal of Medicine* (IF:59.558)，*Nature* (IF:38.138)等。

1. 首次提出了 FGF23 为内分泌激素的观点，并证实大剂量的 FGF23 可以不通过 Klotho 与 FGFR1/2/3 结合诱导相应的信号反应（近年其他学者的研究证实大剂量 FGF23 正是通过 Klotho 外的途径导致心血管并发症在慢性肾病患者中显著增加）。

2. 来自美国加州路德大学的 William G. Richards 教授在发表在 JCI 的文章中(*J Clin Invest.* 2012 2;2(7):2543-2553. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality) 详细介绍了本研究的发现。原文如下：Whether elevated serum FGF23 levels are a direct contributor to cardiovascular disease and mortality or an early biomarker reflecting mineral disturbances in this patient population is an area of considerable interest. FGF23 lacks the typical heparin-binding domain found in prototypical FGFs, such as FGF2, necessitating interaction with klotho for high-affinity FGF receptor binding. Studies have suggested that particular heparins may substitute for klotho in the binding of supraphysiological levels of FGF23, leading to FGF2-like receptor activation (28). This observation is of particular interest for the heart because FGF2 is known to cause myocardial

hypertrophy in rats. 血清 FGF23 水平升高是否与这些人群心脏疾病或死亡直接相关或可作为反映矿物质失衡早期标记物是一个非常值得讨论的论题。FGF23 缺少典型的肝素结合域，而原型的 FGFs，如 FGF2 就具有该结合域，使得 FGF23 需要与 klotho 相互作用从而与 FGF 受体高亲和力结合。研究提示在超生理浓度的 FGF23 与受体结合时，肝素可替代 klotho 的作用，激活 FGF2 样受体。这种观察是对心脏研究特别令人感兴趣的，因为已知 FGF2 可导致大鼠心肌肥厚。

代表性论文 3 被引用 93 次，其中包括多篇发表在重要杂志上的文章。如：Nat Rev Drug Discov(IF:47.12)Physiological Reviews (IF:31.05), Endocrine Reviews ENDOCRINE REVIEWS (IF:14.898), REV ENDOCR METAB DIS(IF:5.08), NAT REV NEPHROL(IF:9.463), KIDNEY INTERNATIONAL(IF:7.683)等。

1. 首次发现磷在 VDR 敲除小鼠中能够恢复 FGF23 的表达，这说明磷可以通过维生素 D 非依赖途径上调 FGF23 的表达，肾脏存在除维生素 D 之外的其他途径反馈调节 FGF23 的合成。

2. 其中来自德克萨斯大学西南医学中心的 Makoto Kuro-o 教授在文章中介绍了本文，认为本研究提出的磷代谢负反馈调节环对维护机体磷代谢稳态十分重要。Injection of recombinant FGF23 protein reduces the number of NaPi-2a expressed on the apical brush border membrane of proximal tubules and induces phosphaturia within hours, although the precise signaling pathway through which FGF23 regulates NaPi-2a trafficking and/or expression in a Klotho-dependent manner remains to be determined. Importantly, negative phosphate balance reduces serum FGF23 levels, indicating the existence of a negative feedback loop in the regulation of phosphate excretion (Yu et al., 2005) (Fig. 1). This negative feedback loop is essential for phosphate homeostasis, because disruption of this loop by ablating FGF23 or Klotho expression results in hyperphosphatemia and severe phosphate retention in mice and humans(A potential link between phosphate and aging – lessons from Klotho-deficient miceMech Ageing Dev. 2010 Apr; 131(4): 270–275.)注射重组 FGF23 蛋白减少近端小管刷状缘膜 napi-2a 表达并在数小时内导致磷在尿中含量增加，虽然确切的信号通路有待确定。重要的是，负磷平衡降低血清 FGF23 水平，说明存在调节磷排泄的负反馈回路(Yu et al., 2005)。这种负反馈调节对机体维护磷平衡是不可少的。

代表性论文 5 总引用 56 次，引用的杂志包括：Trends in Pharmacological Sciences(IF:11.84)、Biomaterials (IF:8.39)、British Journal of Cancer (IF:5.57)、Scientific Reports (IF:5.23)等杂志。

1. 研究成果于 2013 年 1 月被美国癌症研究学会 (AACR) 会刊 Molecular Cancer Research 杂志作为亮点重点介绍(Mol Cancer Res 2014;12:1. Highlights of This Issue<http://mcr.aacrjournals.org/content/12/1/1>)，该文章在 AACR 的 2016 年年度会议上入选年度被引用最高文章之一。

2. 被 Qian Huang 等介绍为展示 miRNA 与小细胞肺癌骨转移相关的第一个研究(First study demonstrating the association between miRNAs and small-cell lung cancer bone metastasis)(Qian Huang, Future Oncology, 2015)。

3. 美国德克萨斯大学西南医学中心 Simmons 肿瘤中心的 Yihong Wan 在癌症骨转移治疗新

进展的综述中重点介绍了我们的研究成果(Trends in pharmacological sciences 2015;36(6):360-373. New therapeutic targets for cancer bone metastasis(IF:11.75).过表达 miR-335 将下调 IGF1 受体以及 RANKL 从而降低肿瘤的骨转移(In addition, overexpression of miR-335 in small cell lung cancer (SCLC) downregulates IGF1 receptor and RANKL, leading to reduced bone metastases)。

代表性论文 7 总引用 81 次，引用的杂志包括：Journal of Bone and Mineral Research, Annual Review of Cell and Developmental Biology (IF:12.755), Cell Metabolism, Journal of Clinical Investigation (IF:12.575), American Journal of human genetics (IF:10.794)等杂志。

1. 这是关于 NF1 基因调控成骨细胞功能的最早文献报道之一（另一篇论文研究 NF1 在骨骼中的表达情况于 2004 年 6 月发表在 J Bone Miner Res: NF1 tumor suppressor protein and mRNA in skeletal tissues of developing and adult normal mouse and NF1-deficient embryos,但没有揭示 NF1 对成骨细胞的调控）。

哈佛大学医学院 Brigham and Women's Hospital 的 Greenblatt 教授在 ANNUAL REVIEW OF CELL AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY 2013;29:63-79(Mitogen-Activated Protein Kinase pathways in osteoblasts.文中评论余等的研究通过体外研究了早期阶段条件性敲除 NF1 基因导致成骨细胞的分化减弱。他认为这些结果是非常引人关注的，因为它与晚期阶段的结果是相对的。(In vitro studies of osteoblasts from NF1 heterozygous mice or mice with an early-stage deletion of a conditional NF1 allele display reduced osteoblast differentiation (Yu et al. 2005). These results are striking in that they are in many respects opposite to those observed with deletion of a conditional NF1 allele in late-stage osteoblasts, discussed above)。主要引用在 American Journal of human genetics 2006;79(1):143-148.Double Inactivation of NF1 in Tibial Pseudarthrosis(IF:10.794).他们在文章中提到，余等的文章通过动物研究表明了 NF1 基因在骨化过程中对骨祖细胞以及骨髓基质的组成发挥着重要的调节作用。在 NF1 杂合子小鼠，Nf1 单倍不足增强了 Ras 信号通路，导致成骨细胞的前体细胞凋亡以及改变了骨祖细胞的增殖和分化(In heterozygous Nf1+/- mice, Nf1 haploinsufficiency deregulated Ras signaling in bone marrow-inducible osteoprogenitors, induced premature osteoblast apoptosis, and altered osteoprogenitor cell proliferation and differentiation)。

7. 推广应用情况：无

8. 知识产权证明目录：无

9. 代表性论文目录

1. Xijie Yu, Ibrahimi OA, Goetz R, Zhang F, Davis SI, Garringer HJ, Linhardt RJ, Ornitz DM, Mohammadi M, White KE. Analysis of the biochemical mechanisms for the endocrine actions of

- fibroblast growth factor-23. *Endocrinology* 2005;146(11):4647-4656;
2. Yu X, White KE. FGF23 and disorders of phosphate homeostasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16(2):221-232
 3. Yu X, Sabbagh Y, Davis SI, Demay MB, White KE. Genetic dissection of phosphate- and vitamin D-mediated regulation of circulating Fgf23 concentrations. *Bone* 2005;36(6):971-977.
 4. Larsson T, Yu X, Davis SI, Draman MS, Mooney SD, Cullen MJ, White KE. A novel recessive mutation in fibroblast growth factor-23 causes familial tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):2424-2427.
 5. Gong M, Ma J, Guillemette R, Zhou M, Yang Y, Yang Y, Hock JM, Yu X. miR-335 inhibits small cell lung cancer bone metastases via IGF-IR and RANKL pathways. *Mol Cancer Res* 2014;12(1):101-110.
 6. Gong M, Ma J, Li M, Zhou M, Hock JM, Yu X. MicroRNA-204 critically regulates carcinogenesis in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neuro Oncol* 2012;14(8):1007-1017.
 7. Yu X, Chen S, Potter OL, Murthy SM, Li J, Pulcini JM, Ohashi N, Winata T, Everett ET, Ingram D, Clapp WD, Hock JM. Neurofibromin and its inactivation of Ras are prerequisites for osteoblast functioning. *Bone* 2005;36(5):793-802.
 8. Tian L, Wu J, Fu M, Xu Y, Jia L. Relationship between apolipoprotein C-III concentrations and high-density lipoprotein subclass distribution. *Metabolism-Clinical and Experimental* 2009;58(5):668-674.
 9. Chen X, Tian HM, Pei FX, Yu XJ. Bone functions as a novel endocrine organ in energy metabolism. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(22):4117-4121.
 10. Xiang Chen, Yunhong Wu, Lin Liu, Haoming Tian, Xijie Yu. Osteocalcin is inversely associated with glucose levels in middle-aged Tibetan men with different degrees of glucose tolerant. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(6):476-482
 11. Mingliang Zhou, Junrong Ma, Shiju Chen, Xiang Chen, Xijie Yu. MicroRNA-17-92 cluster regulates osteoblast proliferation and differentiation. *Endocrine* 2014;45(2):302-310.
 12. Ma J, Li M, Hock J, Yu X. Hyperactivation of mTOR Critically Regulates Abnormal Osteoclastogenesis in Neurofibromatosis Type 1. *J Orthop Res* 2012; 30(1): 144-152.
 13. Xia T, Liang Y, Ma J, Li M, Gong M, Yu X. Loss-of-Function of SHARPIN Causes an Osteopenic Phenotype in Mice. *Endocrine* 2011;39(2):39104-39112.

14. Chai G, Liu N, Ma J, Li H, Oblinger JL, Prahald AK, Gong M, Chang LS, Wallace M, Muri D, Guha A, Phipps RJ, Hock J, Xijie Yu. MicroRNA-10b Regulates Tumorigenesis in Neurofibromatosis Type 1. Cancer Sci 2010;101(9):1997-2004.

15. Tian L, Jia LQ, Fu MD, Tian Y, Xu YH, Tian HM, Yang YY. Alterations of high density lipoprotein subclasses in obese subjects. Lipids 2006;41(8):789-796.

10. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献

姓名：余希杰

排名：1

职称：教授

行政职务：研究室主任

工作单位：四川大学华西医院

完成单位：四川大学华西医院

对本项目的贡献：第一完成人，负责项目的构思、设计、数据收集统计、论文的总结发表。分析了 FGF23 调节磷代谢的骨内分泌机制；探讨了 NF1 肿瘤抑制基因与骨内分泌系统的相互作用；分析了肿瘤相关基因与骨内分泌系统的相互作用以及肺癌骨转移的骨内分泌机制；同时，提出了骨与胰腺之间存在反馈调节轴。是第 1, 2, 3, 4, 7 篇代表性论文的第一作者；是第 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14 篇代表性论文的通讯作者。

姓名：田丽

排名：2

职称：副研究员

行政职务：无

工作单位：四川大学华西医院

完成单位：四川大学华西医院

对本项目的贡献：第二完成人，参与项目的实施、资料收集及数据的分析。在骨内分泌系统与脂代谢的分子信号交流方面做出了重要贡献。是第 8, 15 篇代表性论文的第一作者。

姓名：陈香

排名：3

职称：讲师

行政职务：无

工作单位：四川大学华西医院

完成单位：四川大学华西医院

对本项目的贡献：第三完成人，主要参与项目的设计、数据收集统计和论文的总结发表，在胰岛和骨内分泌信号交流方面做出了重要贡献。是第 9，10 篇代表性论文的第一作者。

姓名：马俊荣

排名：4

职称：高级实验师

行政职务：无

工作单位：四川大学华西医院

完成单位：四川大学华西医院

对本项目的贡献：第四完成人，主要参与项目的数据收集统计和论文的总结发表，在肿瘤相关基因与骨内分泌相互作用方面，特别是在 NF1 调控破骨细胞、miR-17-92 调控成骨细胞功能等方面做出了重要贡献。是第 12 篇论文的第一作者，是第 5，6，11，13，14 篇代表性论文的完成作者。

姓名：周名亮

排名：5

职称：助教

行政职务：无

工作单位：四川大学华西医院

完成单位：四川大学华西医院

对本项目的贡献：第五完成人，参与 miR-17-92 对骨内分泌系统作用的研

究。对本项目中肺癌骨转移的骨内分泌机制的研究做出了重要贡献。是第 11 篇代表性论文的第一作者，第 5, 6 篇代表性论文的完成作者。

11. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

单位名称：四川大学华西医院；

排名：第一完成单位；

对本项目的贡献：由于本项目不仅涉及基础研究，同时也涉及到临床的研究工作。在本研究的基础研究部分，我们主要依托四川大学华西医院建立的先进的科研技术平台，如病理实验室，蛋白组学实验室，分子影像中心及小鼠基因敲除中心，并且配备了我们常用及实验所需的实验仪器。此外，该中心人员都是经过华西医院规范化培训过的。因此，基于良好的实验条件及技术条件和合理的人员配备，为我们高质量完成本研究提供充分的保障。

另一方面，华西医院临床资源丰富，病源足，并已经建立了标准的基本组织标本库，同时，体检中心也有巨大的对照样本。同时，医院在伦理审查方面的工作也很完善。这些都对于我们完成临床资料方面的收集工作提供了很大的便利。