

初级纤毛的结构与功能及其在运动系统疾病中的研究进展

李新华*

(上海交通大学附属第一人民医院, 骨科, 上海 200080)

摘要 纤毛是由微管组成, 存在于大部分细胞表面呈头发状结构的细胞器。根据纤毛是否运动, 可以将其分为初级纤毛和动纤毛(多纤毛)。动纤毛常分布于大脑中央水管上皮、气道上皮、生殖系统的输卵管上皮组织等处。初级纤毛则分布于其余的大部分组织器官的细胞内, 例如肾小管上皮细胞、各骨细胞或者软骨细胞、椎间盘细胞等。初级纤毛被认为是细胞把外界信号转导到细胞内的机械信号或者化学感受器和多种信号通路转导的中心。运动系统是由骨、软骨、关节、肌腱等组织组成, 具有运动、支持、保护功能的人体主要承受力学的系统。因此, 作为人体机械信号感受器的初级纤毛被认为与人体运动系统正常生理功能的维持密切相关。参与纤毛形成的基因突变可导致纤毛缺失, 从而引起运动系统的多组织器官异常。同时, 人们也发现在骨性关节炎、椎间盘退变、脊柱侧弯等许多常见的运动系统疾病中存在初级纤毛异常。因此, 深入研究初级纤毛在运动系统组织器官生理功能维持及与疾病的关系有助于运动系统疾病的治疗。该文对初级纤毛与运动系统疾病的研究进展进行综述, 指出了纤毛与运动系统疾病的最新进展及重点与难点, 为运动系统疾病的发病机制研究提供理论参考。

关键词 初级纤毛; 运动系统疾病; 骨性关节炎; 骨肿瘤; 椎间盘退变; 柱侧弯

The Structure and Function of Primary Cilia and Their Research Progress in Musculoskeletal System Diseases

LI Xinhua*

(Department of Orthopedics, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China)

Abstract Cilia are microtubules based hair-like organelles projecting from the surface of almost cells. Cilia can be divided into primary cilia and motile cilia (muti cilia) depending on whether the cilia can move or not. Motile cilia are often distributed in the epithelium of brain ventricles, the epithelium of the airway and the fallopian tube tissue of the reproductive system. Primary cilia are distributed in most of the remaining tissues and organs, such as renal tubular epithelial cells, various bone or cartilage cells, and intervertebral disc cells. Primary cilia are considered to play important roles in mechano/mechanical-sensation, and many signaling transduction. The musculoskeletal system consists of bones, cartilage, intervertebral disc, tendons, and ligaments, providing support, stability, and movement to the body. Musculoskeletal systems are exposed to various mechanical loads and function as a major system for the mechanical transduction in our body. Therefore, it believed that cilia have a critical role in function mantainence in musculoskeletal. Genes mutations that build up cilia can lead to loss of cilia, and cilia

收稿日期: 2022-04-12 接受日期: 2022-05-30

上海市科技创新行动扬帆计划(批准号: 21YF1436400)和国家自然科学基金(批准号: 82102608)资助的课题

*通讯作者。Tel: 19921275813, E-mail: primary_cilia@163.com

Received: April 12, 2022 Accepted: May 30, 2022

This work was supported by the Shanghai Sailing Program (Grant No.21YF1436400) and National Natural Science Foundation of China (Grant No.82102608)

*Corresponding author. Tel: +86-19921275813, E-mail: primary_cilia@163.com

defects can cause numerous human diseases named ciliopathy, especially affected in musculoskeletal system. In addition, primary cilia defects are found in many diseases such as osteoarthritis, intervertebral disc degeneration, scoliosis and so on. Therefore, study the role of primary cilia in the tissues and organs physiological function maintenance in the musculoskeletal system and identify the role of primary cilia in musculoskeletal disorder is helpful for the treatment of musculoskeletal system diseases. It was believed that primary cilia could be a potential target for the treatment of musculoskeletal system diseases. In this manuscript, the research progress of primary cilia in musculoskeletal system diseases were reviewed, and the latest progress, key points and difficulties on cilia and musculoskeletal system diseases were highlighted. This review will provide theoretical reference for investigating the pathogenesis of musculoskeletal disorder.

Keywords primary cilia; musculoskeletal system disease; osteoarthritis; bone tumor; intervertebral disc degeneration; scoliosis

在大约350年前, 安东尼(Antonie van Leeuwenhoek)发明了显微镜, 利用显微镜他于1657年首次观察到了细胞纤毛的存在。根据纤毛是否能运动, 可以将其分为初级纤毛和动纤毛。动纤毛常分布于大脑中央水管、气道上皮、生殖系统的输卵管组织等处。每个动纤毛细胞大约有200~300个纤毛, 纤毛长约20 μm 。初级纤毛则分布于其余的大部分组织器官的细胞内, 例如, 肾脏肾小管上皮细胞、骨细胞或者软骨细胞、椎间盘细胞等。每个初级纤毛细胞常只有1根纤毛。在不同组织器官内初级纤毛的长短不一, 0.5~60 μm , 但纤毛轴索直径相对固定约为0.25 μm 。

一直以来, 人们认为只有存在呼吸系统内的动纤毛是具有功能的, 因为其可以通过运动帮助气道排除分泌物, 而初级纤毛是运动纤毛进化过程中退变所致的无功能残留物。直到最近20年, 随着显微镜及电镜技术的发展, 人们才渐渐地意识到动纤毛和初级纤毛在生物体内均具有重要作用。目前发现, 在自然界中, 除了高级的植物和真菌以外, 大部分细胞也具有初级纤毛。在脊椎动物中, 纤毛几乎在所有组织中均有分布, 但是在非脊椎动物中, 初级纤毛主要集中在感觉神经元中^[1]。

1976年瑞士学者AFZELIUS^[2]通过对4例不孕症患者精子纤毛结构进行观察首次发现纤毛结构异常与人的疾病发生密切相关, 此后便拉开了人们研究纤毛病的序幕。由基因突变导致的纤毛结构或者功能缺失引起的具有某些共同临床特点且全身多系统受累的疾病被称为纤毛病(ciliopathy)。原则上, 当一个疾病满足三个标准的条件时则可以被判定为纤毛病: (1) 具有与纤毛病相关的某些临床表现(单个器官或者多系统均可); (2) 导致疾病发生的致病基因

的产物(对应的RNA或者蛋白质)位于纤毛内或者参与某些纤毛相关的特定的功能; (3) 来源于患者或与人某种疾病的临床表现与基因型类似的动物模型的组织或细胞的纤毛结构或功能异常已经被证实者。当患者满足其中1点或者2点但是不满足全部3点时可以被诊断为疑似纤毛疾病。人们发现纤毛病累及的运动系统组织器官较为广泛。

广义上, 人们把与正常组织或者细胞相比, 纤毛结构或者功能异常的疾病统称为纤毛病。人们发现, 在骨性关节炎、椎间盘退变、脊柱侧弯等许多常见的运动系统疾病中初级纤毛显著异常且初级纤毛在上述运动系统疾病的发生发展中发挥重要作用, 因此有学者把上述疾病均称为纤毛病。同时, 初级纤毛被认为是机械信号、化学信号等感受器, 因此初级纤毛被认为在主要承受人体力学及机械传导的人体运动系统中发挥重要作用^[3-4]。可见, 研究初级纤毛在运动系统疾病中的作用对运动系统疾病的治疗具有重要意义。在此研究中, 我们首先对纤毛的结构和功能进行了简述, 其次, 总结了初级纤毛及纤毛相关基因在骨质疏松、骨性关节炎、脊柱疾病(椎间盘退变和脊柱侧弯)、骨与软骨肿瘤、肌腱病中的作用, 对初级纤毛与运动系统研究的重点与难点进行了分析, 并指出将来需要进一步研究的方向。

1 纤毛的结构和功能

1.1 纤毛的结构

纤毛由纤毛轴索(axoneme)、过渡区(transition zone)和基体(basal body)三部分组成^[5]。纤毛的轴索由中央的中央轴丝和外周的纤毛膜组成。运动纤毛轴索的横断面是由周围9对双微管围绕中央1对微管

排列成的“9+2”排列结构。内侧与外侧微管连着一些放射状的辐条状结构,微管的运动则是因为这些辐条能使外侧微管向内侧移动,从而产生能使纤毛弯曲的剪切力。同时,在纤毛中还有一些小的动力蛋白在纤毛的运动中发挥重要作用。初级纤毛一般没有中间微管对,从而形成“9+0”的排列结构。纤毛的微管在聚合组装过程中会被乙酰化修饰,因而可以通过对乙酰化的 α -tubulin(acetylated tubulin)进行荧光染色来观察初级纤毛的结构。相对于动纤毛来说,初级纤毛是一个单极复合体。随着研究的深入,人们发现曾经被当作在进化中退变产物的初级纤毛具有复杂且多样的功能。

初级纤毛邻近胞体的近端被叫作“纤毛门”。在结构上“纤毛门”可以分为过渡纤维和过渡区两部分^[5]。尽管“纤毛门”结构很早就被人们用透射电镜观察到,但是它的具体功能仍不清楚。过渡纤维被认为由纤毛转运蛋白52(intraflagellar transport 52, Ift52)等蛋白组成,在参与形成控制转运蛋白进出纤毛的孔状复合体形成中具有重要的作用^[5]。纤毛的基体是垂直于细胞膜的圆柱状结构,由有丝分裂时的中心粒(centriole)衍生而来,是组织纤毛聚合的微管组织中心,也被认为是纤毛突出细胞的地点。在初级纤毛的形成中,纤毛的基体首先锚定在细胞膜上,微管纤维则从初级纤毛的底部突出到附近区域或者过渡区,接着初级纤毛在此基础上形成^[6]。

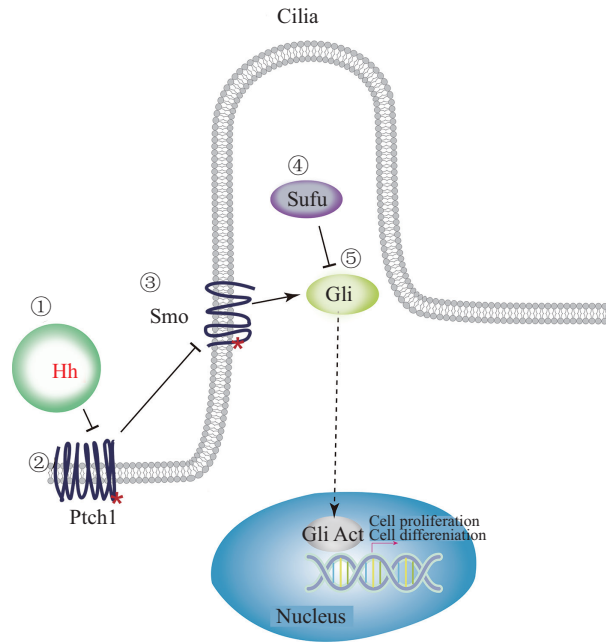
纤毛内部因为没有自主生产蛋白的机器,因此纤毛内所有与纤毛形成或者发挥作用的相关蛋白均需要从细胞质中运输而来^[7]。在纤毛内存在一种负责把物质从细胞质运输到纤毛顶端(顺向转运)和从纤毛顶端运输到细胞质(反向转运)的保守的转运蛋白系统,被叫作纤毛内转运系统(intraflagellar transport system, Ift)^[8]。纤毛内转运蛋白形成2种复合物,分别为纤毛内转运蛋白复合物A(intraflagellar transport protein A, Ift A)和纤毛内转运蛋白复合物B(intraflagellar transport protein B, Ift B)。纤毛内顺向转运蛋白复合物Ift B由16种蛋白(Ift20、Ift22、Ift25、Ift27、Ift38、Ift46、Ift52、Ift54、Ift56、Ift57、Ift70、Ift74、Ift81、Ift80、Ift88和Ift172)组成。顺向转运蛋白负责将纤毛所需要的蛋白轮流转运到Ift转运系统的驱动蛋白复合物上。纤毛内反向转运蛋白复合物Ift A由6种蛋白(Ift43、Ift121、Ift122、Ift139、Ift140、Ift144)组成。反向转运系统则通过

动力蛋白-动力蛋白激活蛋白复合物对蛋白进行运输。纤毛内物质的装载受到纤毛基体和过渡区的调节^[9]。目前,在多种的组织器官的研究证实:破坏Ift B复合物或者驱动蛋白可以阻止纤毛的形成;抑制反向转运系统Ift A复合物或动力蛋白也能使初级纤毛显著变短^[10-11]。

1.2 纤毛的功能

目前认为,动纤毛和初级纤毛在人体组织结构正常生理功能的维持等方面具有重要作用。比如,在呼吸系统内,气道上皮细胞的动纤毛能有规律地摆动使气道黏液通过呼吸道排出体外;在大脑内,位于脑室上皮细胞的多纤毛的摆动可以促进脑脊液的流动同时使在脑室下组织细胞产生的信号分子随着脑脊液的流动被带至靶细胞;在泌尿生殖系统,男性的精子能通过尾部纤毛的摆动帮助精子的身体快速移动,女性的输卵管上皮动纤毛的规律的摆动可以帮助精子向卵子方向输送,有利于精子与卵子的结合^[12]。一直被人们误认为是动纤毛退化之后形成的残留物的初级纤毛在全身组织细胞中广泛存在。目前认为,在不管是发育阶段还是成年阶段的许多组织中,初级纤毛是细胞把外界信号转导到细胞内的重要细胞感受器,是Hedgehog信号通路等转导的中心结构^[13]。

2003年, HUANGFU等^[14]利用ENU化学诱导小鼠基因突变的方法发现初级纤毛与Hedgehog信号通路密切相关后,科学界便拉开了研究纤毛功能的序幕。HUANGFU等^[14]发现当在两个动物模型分别敲除初级纤毛相关的基因*Ift88*和*Kif3a*时,两组小鼠均出现*Ptch1*表达量显著降低的现象,且当把*Ptch1*和初级纤毛相关基因同时敲除时与只敲除初级纤毛相关基因的表型很相似。因此,他认为*Ift88*和*Kif3a*与Hedgehog转导密切相关且位于*Ptch1*的下游。在后期的研究中,人们也发现Smo和Gli1蛋白能在初级纤毛轴索中存在,且初级纤毛的存在与Gli1的活性及调节密切相关。随着人们对初级纤毛和Hedgehog信号通路的不断研究,初级纤毛与Hedgehog信号通路转导的关系也不断被人们深入认识。目前认为,根据细胞外环境中的Hedgehog是否存在,初级纤毛对Hedgehog的转导方式不同。当细胞外微环境中缺乏Ihh配体时,定位于纤毛基底部的跨膜受体*Ptch1*能抑制纤毛膜表面的Smo受体活化,抑制因Sufu(suppressor of fused protein)蛋白与锌指蛋白Gli



①Hh: 刺猬蛋白; ②Ptch1: Patched; ③Smo: Smoothened; ④Sufu: 融合蛋白抑制剂; ⑤Gli: glioma-associated oncogene。→: 激活, ⊥: 抑制;

①Hh: Hedgehog; ②Ptch1: Patched; ③Smo: Smoothened; ④Sufu: suppressor of fused protein; ⑤Gli: glioma-associated oncogene。→: activation, ⊥: inhibition.

图1 Hedgehog(Hh)信号通路在初级纤毛中的转导示意图

Fig.1 The schematic diagram of Hh signaling transduction in primary cilium

家族蛋白(Gli1、Gli2、Gli3)形成复合物并与分布于纤毛基底部的驱动蛋白Kif7(kinesin family member 7)相结合,抑制转录激活因子Gli1和Gli2在纤毛内的聚集和活化,从而阻断Hedgehog通路下游目的基因*Gli1/Ptch1*等的表达。而当Ihh配体存在时,Ihh与细胞膜表面Ptch1受体结合使纤毛上Smo受体释放,Kif7促进Gli蛋白在纤毛顶端的聚集,并解除Sufu对Gli蛋白复合体的抑制效应,活化的Gli蛋白由纤毛内蛋白转运复合体IFT蛋白家族和驱动蛋白Dynein共同转运至细胞核内以启动下游目的基因表达,继而影响细胞的增殖分化等生命过程^[13,15](图1)。

2 初级纤毛与运动系统疾病

2.1 纤毛在骨发育和骨质疏松中的作用

骨细胞常嵌入在骨基质内,通过缝隙连接形成互相作用的网络状结构,这让骨细胞对外界环境变化的感受、钙信号的传递和信号通路的转导具有重要意义。尽管骨细胞感受外界机械力刺激的精确的分子生物学机制没有被阐明,目前认为,机械刺激能增加细胞内的钙离子浓度从而使细胞启动一系列信号通路来调节骨细胞的活动。初级纤毛被认为是细

胞感受机械外力、化学信号等的重要感受器^[16]。骨骼系统是人体承受机械力的主要器官。因此骨组织的初级纤毛被认为在骨的发育等过程中发挥重要作用(表1)。在骨细胞内敲除*Ift88*能够阻碍骨细胞初级纤毛的形成和抑制外界液体流动介导的cAMP表达。进一步的研究表明,细胞的机械转导过程中需要腺嘌呤环化酶6(adenylyl cyclase 6, Ac6)把ATP转换成cAMP且Ac6也被发现存在于初级纤毛中。因此,*Ift88*敲除导致的初级纤毛缺失可阻断细胞内cAMP的增加,从而能阻断骨细胞机械信号的转导^[17]。

骨质疏松症是一种以骨微结构退化、骨密度低的为特点的全身性代谢性疾病,其在全球范围内发病率较高。随着我国人口老龄化,骨质疏松症已经成为威胁老年人群生活质量的重要因素。目前抗骨质疏松药物的研发取得了一定的进展,但其相关的副作用也给人们带来了很大顾虑。目前的研究发现,许多纤毛相关基因的缺失均可导致小鼠骨量减少和骨质疏松的发生^[11]。最近有研究发现,氯化锂和非诺多泮能促进间充质干细胞的纤毛生成,提高间充质干细胞的机械敏感性;非诺多泮通过促进纤毛的生成而提供间充质干细胞的成骨分化能力,从而有潜力用于治疗骨质疏松等疾病^[18]。但目前骨质疏

表1 初级纤毛在骨发育中的作用

Table 1 The role of primary cilia in bone development

基因 Gene	功能 Function
<i>Ift20</i>	<i>Coll-CreERT;Ift20^{fl/fl}</i> and <i>Osx-Cre;Ift20^{fl/fl}</i> mice exhibit reduced bone mass and strength Deletion of <i>Ift20</i> impairs osteoblast polarity ^[75]
<i>Ift140</i>	<i>Osx-Cre;Ift140^{fl/fl}</i> mice show dwarfish phenotypes (short bone length and reduced trabecular bone mass/mineralization) ^[76]
<i>Ift80</i>	Majority of <i>Ift80^{gt/gt}</i> mice died during embryonic stage, the survived mice in postnatal stages with multiple bone defects ^[77] <i>Osx-Cre;Ift80^{fl/fl}</i> mice show reduced bone mass with impaired osteoblast differentiation ^[78]
<i>Ift144</i>	<i>Ift144^{swt}</i> mouse have severe skeletal defects including polydactyly, short ribs, and short limbs ^[79]
<i>Kif3a</i>	<i>Osx-Cre;Kif3a^{fl/fl}</i> mice display osteopenia phenotype with impaired osteoblast function ^[80] <i>Kif3a^{fllox/naul}</i> mice show normal osteogenesis but impaired adipogenesis ^[81] <i>Coll-Cre;Kif3a^{fl/fl}</i> mice have normal bone development but reduced bone formation in response to a cyclic ulnar loading ^[82]
<i>Evc</i>	<i>Evc^{-/-}</i> mice display short limbs and ribs with defective bone collar development ^[23]
<i>Pkd</i>	<i>Pkd1</i> null mice display abnormal skeletal phenotypes, including spinal bifida occulta and osteochondrodysplasia ^[83] <i>Pkd1^{m1Bei/m1Bei}</i> mice are embryonically lethal with a mineralized defect in calvaria and long bones ^[84] <i>Osx-Cre;Pkd1^{fllox/m1Bei}</i> mice show reduced bone mineral density and impaired osteoblast differentiation ^[85]

表2 初级纤毛在软骨发育中的作用

Table 2 The role of primary cilia in cartilage development

基因 Gene	功能 Function
<i>Ift20</i>	<i>Col2-cre;Ift20^{fl/fl}</i> has normal limbs development, but <i>Prx-cre;Ift20^{fl/fl}</i> mouse shows four limbs development defects ^[86]
<i>Ift80</i>	Deletion of <i>Ift80</i> in embryonic stage shows shortened cartilage and limbs at birth; deletion of <i>Ift80</i> in postnatal stage causes reduced growth plate length ^[19]
<i>Ift88</i>	<i>Tg737orpk</i> mice have defects in appositional and endochondral growth with smaller growth plates and disorganized articular cartilage ^[87] <i>Col2-Cre;Ift88^{fl/fl}</i> mice display thicker articular cartilage with reduced apoptosis in chondrocytes ^[88] <i>Aggrecan-CreERT;Ift88^{fl/fl}</i> mice have a thinner articular cartilage thickness in middle of tibia at 33 week old ^[28]
<i>Bbs</i>	<i>Bbs</i> mutant mice (<i>Bbs1</i> , <i>Bbs2</i> or <i>Bbs6</i>) display early onset of osteoarthritis with significantly reduced articular joint thickness and proteoglycan content saturation ^[21]
<i>Kif3a</i>	<i>Col2a1-Cre;Kif3a^{fl/fl}</i> mice show postnatal dwarfism with disorganized growth plate and altered chondrocyte orientation; deletion of <i>Kif3a</i> inhibits cell proliferation but accelerates hypertrophic differentiation, leading to the premature close of growth plate ^[24]
<i>Evc</i>	<i>Evc1^{-/-}</i> mice show advanced chondrocyte maturation in the growth plate and delayed bone collar formation ^[89] <i>Evc1^{-/-}</i> mice show cranial base defects with impaired chondrocyte proliferation and hypertrophy ^[23]
<i>Kif5b</i>	The deficiency of <i>Kif5b</i> in chondrocyte results in disorganized columnar structure in the growth plate of the long bone ^[90]

松的骨组织中是否存在纤毛的减少或者缺失仍然不清楚, 将有待后期的研究证实。

2.2 纤毛在软骨发育与骨性关节炎中的作用

初级纤毛在软骨组织发育与维持的作用获得较广泛的研究(表2)。YUAN等^[19]将 *Ift80^{fl/fl}* 小鼠与 *Col2-cre* 小鼠杂交, 以达到在软骨细胞敲除 *Ift80* 的目的。作者发现, *Ift80* 条件敲除小鼠出生时四肢发育短缩。出生后期敲除 *Ift80* 能使小鼠的生长板变短, 关节软骨厚度变厚。 *Ift88* 全身敲除小鼠生长板变小, 关节软骨细胞排列紊乱。CHANG等^[20]利用在 *Col2* 阳性细胞敲除 *Ift88* 后, 小鼠关节软骨变厚且细胞的凋亡明显减少。KAUSHIK等^[21]发现, *Bbs*(bardet-

biedl syndrome)基因突变的小鼠出现关节软骨厚度变薄、蛋白多糖丢失等早期骨性关节炎的临床表型。PEREZ等^[22]发现, *Evc*(ellis-van creveld)基因全身敲除小鼠生长板软骨细胞存在过度成熟, 骨领形成显著延迟, 同时作者发现在 *Evc* 敲除小鼠中生长板 *Ihh* 的表达水平正常, 但 *Ihh* 的转导受阻。PACHECO等^[23]发现, *Evc* 敲除小鼠的头颅基部发育缺陷, 软骨细胞的增殖与肥大显著变弱。SONG等^[24]发现, 在 *Col2* 阳性细胞中敲除 *Kif3a* 基因, 小鼠出现生长板细胞排列紊乱, 软骨细胞方向改变等表现。进一步发现, *Kif3a* 敲除小鼠细胞增殖能力受到显著抑制, 软骨细胞肥大加速, 最终导致小鼠的生长板在软骨发育成熟前便关

闭。上述研究表明,初级纤毛或者纤毛相关基因在维持关节软骨及生长板的发育,维持关节软骨及生长板细胞排列顺序中具有重要作用。

骨性关节炎是一种常见的软骨退变性疾病,影响全球2.4亿人,骨性关节炎患者生活受到严重影响,出现慢性疼痛,甚至残疾与死亡,其是中老年人致残的最主要原因之一。最近有研究表明,与对照组相比,中度和重度的骨性关节炎的软骨组织初级纤毛的长度和数量显著增多且软骨细胞表面的初级纤毛的方向排列紊乱^[25]。骨性关节炎的发生被认为与关节内的炎症发生密切相关,其中白细胞介素1(interleukin 1, IL-1)被认为是介导膝关节骨性关节炎发生的重要因子^[26]。软骨细胞体外培养的实验表明,IL-1可以通过蛋白激酶A(protein kinase A, Pka)依赖的方式促进软骨细胞初级纤毛变长。利用Pka抑制剂或者抑制初级纤毛的生长能显著减弱IL-1介导的炎症反应。这些研究表明,初级纤毛可能在软骨炎性退变疾病的发生中发挥重要作用;初级纤毛是骨性关节炎等炎症性疾病治疗的潜在的靶点。

同时, *Ift88*、*Bbs*基因敲除小鼠均能出现小鼠关节软骨的骨性关节炎的改变,且出现基质金属蛋白酶13(matrix metalloproteinases13, Mmp13)、Runt相关转录因2(Runt-related transcription factor 2, Runx2)增多以及蛋白聚糖减少等现象^[27-28]。利用手术介导的内侧半月板失稳的模型发现, *Ift88*基因敲除能加重骨性关节炎软骨的破坏程度^[28]。半乳糖凝集素3(galectin 3, Gal3)位于纤毛的基底部,它的缺失能引起初级纤毛的异常核上皮细胞的极性改变^[29]。最近研究发现^[30],在老年介导的骨性关节炎的发生发展中, *Gal3*的敲除能在介导骨性关节炎的起始发生过程中发挥重要作用,且*Gal3*基因的敲除能通过线粒体依赖的凋亡途径加重关节失稳介导的骨性关节炎。上述研究均表明,初级纤毛在骨性关节炎的发生发展中具有重要作用,但具体的作用机制有待后续进一步研究。

2.3 纤毛在脊柱疾病(椎间盘退变和脊柱侧弯)中的作用

脊柱是运动系统的重要组成部分,是身体的支柱,其主要由脊椎骨及椎间盘构成。由椎间盘退变引起的椎间盘突出和脊柱发育异常导致的脊柱侧弯是脊柱常见的两种疾病。

椎间盘退变(intervertebral disc degeneration,

IVDD)引起的椎间盘突出等相关疾病是困扰脊柱外科医生的一大顽疾。有流行病学研究发现,由椎间盘退变引起的腰背痛是导致患者劳动能力丧失和生活质量严重下降的最重要原因之一。美国每年因椎间盘退变造成的经济损失约1 000亿美元,脊柱或椎间盘是人体承受应力的重要器官之一。初级纤毛作为细胞机械感受器,在椎间盘组织内探究初级纤毛及与椎间盘退变的关系具有重要意义^[31]。2008年, DONNELLY等^[32]首次在大鼠的椎间盘内发现了纤维环细胞具有初级纤毛的存在。2018年, ZHENG等^[31]对小鼠和人的髓核细胞进行48小时的血清饥饿处理后发现了髓核初级纤毛的存在。

为了进一步弄清小鼠椎间盘在体初级纤毛的分布及表达情况,我们对 *Clia-gfp* 及 *Arl13b mCherry;Centrin2 gfp* 的双荧光标记的转基因小鼠椎间盘的初级纤毛进行检测,最终发现初级纤毛在椎间盘生长板、软骨终板、髓核、纤维环组织中均存在^[12,33]。其中,在小鼠腰椎第3~4椎间盘组织中,大约33.6%的髓核细胞具有初级纤毛,其纤毛长0.5~15 μm , 36.1%的纤维环细胞具有初级纤毛,其纤毛长0.5~3.5 μm 。同时,我们发现,在小鼠尾椎的椎间盘髓核组织中,大约2%的纤毛能呈现无规则运动^[12]。既往研究认为,小鼠的髓核组织起源于小鼠的脊索^[34],而脊索及前体组织纤毛通过其顺时针有规律地运动在协调胚胎发育期小鼠左右对称方面具有重要作用^[35]。但目前小鼠的髓核组织中无规则运动的纤毛的具体作用仍然不清楚。为了进一步研究椎间盘组织中纤毛的功能及与椎间盘退变的关系,我们通过敲除椎间盘组织的 *Ift80* 从而介导纤毛缺失,最终发现, *Ift80* 敲除小鼠椎间盘出现了早期退变征象^[33]。同时,我们发现在老龄和针刺介导小鼠椎间盘退变的模型中,髓核和纤维环纤毛的数量显著降低,在椎间盘修复的过程中,小鼠纤维环组织初级纤毛显著变长。因此,促进纤维环或者髓核组织初级纤毛的生成是椎间盘退变治疗的潜在靶点^[33]。

脊柱侧弯又称脊柱侧凸,是一种脊柱的三维畸形,包括冠状位、矢状位和轴位上的序列异常。其中青少年特发性脊柱侧弯(adolescent idiopathic scoliosis, AIS)是目前最常见的脊柱侧弯类型。目前保守估计AIS的患儿已多达数百万,而其中约1/4的患儿最终需要手术治疗,这给经济及社会发展带来了沉重负担。因此,对AIS进行深入研究,找出其具体

发病机制具有重要意义。尽管学者们做了多方面的研究,但由于AIS的病理学特点十分复杂,目前仍无法明确某种因素就是AIS的病因。目前认为遗传、褪黑素、肌肉骨骼系统生物力学因素等在其中的发生发展过程中发挥重要作用。

机械应力的异常能使细胞的初级纤毛长度和数量发生显著的变化,而纤毛的改变常影响生长板软骨的发育,导致其排列紊乱。脊柱侧弯重要的病理改变之一便是生长板软骨排列的紊乱。同时,作为重要的纤毛类疾病之一,室息性胸腔狭窄综合征(jeunes asphyxiating thoracic dystrophy, JATD)患者被报道合并脊柱侧弯^[36]。因此,作为一种与基因密切相关的疾病,脊柱侧弯的致病基因很可能与纤毛密切相关。GRIMES等^[37]发现,作为非常确定的脊柱侧弯致病基因,蛋白酪氨酸激酶7基因(protein tyrosine kinase-7, *Ptk7*)突变的斑马鱼模型存在表皮细胞的初级纤毛缺失和脑脊液循环障碍等现象。OLIAZADEH等^[38]发现,脊柱侧弯病人骨细胞的初级纤毛显著变长,且其成骨分化、机械感受等能力与对照组相比显著异常。同时,许多被报道与脊柱侧弯密切相关的基因如*Tbx6*^[39-40]、*Grp126*^[41]、*Pax1*^[42-44]、*Poc5*^[45]、*Kif6*^[46]、*Ptk7*^[47]、*Fgf3*^[49-51]、*Shp2*^[52-53]、*Ift88*^[36-54]、*Ift20*^[54]和*Arl13b*^[54]均被发现位于纤毛内。位于小鼠胚胎期节中的纤毛被报道在人体器官左右分布的决定过程中发挥重要作用,而在脊柱侧弯中右胸弯显著多于左胸弯的情况也表明脊柱侧弯可能由人体体轴对称发育缺陷引起^[55]。ROBERT等^[55]也发现,50%的右位心的脊柱侧弯患者与原发纤毛运动障碍综合征患者一样存在右胸弯。因此,上述的研究均提示,初级纤毛可能与脊柱侧弯的发生密切相关,将来的研究应进一步明确初级纤毛在脊柱侧弯患者中具体变化情况及对初级纤毛与脊柱侧弯发生的机制进行深入研究。

2.4 纤毛在骨与软骨肿瘤中的作用

骨肿瘤分为良性、恶性和交界性肿瘤等。骨软骨瘤和内生软骨瘤通常分布于骨的干骺端,其组织学特点与生长板很相似。骨软骨瘤和内生软骨瘤组织学最主要特点是细胞排列紊乱,极性消失且软骨细胞呈肥大化改变^[56]。初级纤毛被认为在细胞的极性的维持和细胞的正常排列中发挥重要作用,因此初级纤毛与骨软骨瘤和内生软骨瘤的关系受到广泛的研究。目前的研究表明,与正常生长板软骨组织

相比,尽管初级纤毛的长度和数量在骨软骨瘤中并无显著的差异,但是肿瘤细胞初级纤毛排列方向与对照组相比呈显著紊乱状态^[57]。HO等^[58]发现,在内生软骨瘤组织中,约13.4%的细胞具有初级纤毛,这显著低于对照组。最近我们通过对人的内生软骨瘤组织初级纤毛进行研究发现,与对照组相比,内生软骨瘤初级纤毛无显著变化。这种差异可能与不同的研究样本及样本量小有关^[59]。将来需要大样本的研究进一步明确初级纤毛在内生软骨瘤组织中的变化情况。目前导致软骨瘤初级纤毛方向改变的具体机制仍不清楚。弄清内生软骨瘤和骨软骨瘤发生过程中导致初级纤毛方向改变的具体分子生物学机制或许能找到治疗骨与软骨肿瘤疾病潜在靶点。

软骨肉瘤是骨骼系统中恶性程度较高的肿瘤。人们发现,与正常的软骨细胞相比,软骨肉瘤组织初级纤毛的数量和长度显著下降^[58]。骨软骨瘤等良性肿瘤中只表现为初级纤毛排列的方向紊乱长度和数量常不变,而且瘤体会随着生长板的闭合而停止生长^[60],但是具有强侵袭性的恶性软骨肉瘤初级纤毛不仅排列紊乱而且纤毛的数量显著降低。这表明,初级纤毛的数量或许是鉴别骨与软骨良恶性肿瘤的重要的标记物。

与初级纤毛密切相关的Hedgehog信号通路被认为在骨或软骨肿瘤的发生发展中发挥重要作用。在正常骨与软骨发育过程中,Hedgehog的正常浓度梯度对骨与软骨细胞的增殖和分化具有重要作用,但骨与软骨肿瘤中Hedgehog的浓度梯度分布常被破坏。研究表明,软骨细胞内过表达Hedgehog下游关键信号蛋白Gli2(Col2-cre-Gli2)可以使小鼠生长板软骨组织附近出现内生软骨瘤^[58]。同时也发现,敲除小鼠*Ift88*基因可使小鼠在生长板软骨附近长出与Col2-cre-Gli2小鼠相似的内生软骨瘤。有趣的是,在*Ift88*^{+/-}小鼠体内同时过表达Gli2可以通过进一步激活Hedgehog的信号通路导致小鼠生长板区域的软骨肿瘤的数量显著增多。然而,之前的研究表明,初级纤毛的完整性对Hedgehog信号通路的转导具有重要作用。当初级纤毛结构异常或者丢失时,Hedgehog信号通路常处于失活状态。但*Ift88*^{+/-}小鼠同时过表达Gli2可以导致Hedgehog信号通路进一步激活的结果表明:软骨肿瘤细胞内初级纤毛在Hedgehog信号通路的转导过程中具有复杂且双重的作用。同时,最近我们的研究也发现,在软骨组织中特异敲除*Ihh*

基因可使小鼠肋骨、关节软骨等处出现内生软骨瘤组织^[59]。这进一步表明, Hedgehog信号通路在软骨肿瘤发生过程中具有的复杂作用。同时, 初级纤毛在Hedgehog信号通路的转导过程中的复杂且双重作用在皮肤基底细胞癌等肿瘤中均有报道^[61]。初级纤毛在骨与软骨肿瘤发生中的作用及其与Hedgehog信号通路的具体生物学关系需要后期进一步的研究。

2.5 纤毛与肌腱疾病

肌腱是连接肌肉与骨骼并执行应力传导的重要结构。肌腱疾病在运动损伤中非常普遍, 在所有骨骼肌相关疾病当中, 肌腱疾病的发生率已经超过30%^[1], 全球每年超过3 000万人需要进行与肌腱相关的手术, 这造成严重的社会经济负担。肌腱组织内纤毛首先在大鼠中被报道, 且肌腱组织内的纤毛排列规则, 其方向与肌腱细胞的长轴一致^[62-63]。

FANG等^[64]发现, 小鼠的肌腱存在初级纤毛且小鼠肌腱附着细胞的初级纤毛由出生后1周的4.6%上升至2周的29.7%, 在小鼠13周时又降至12.1%。但是在肌腱实质细胞内初级纤毛数量在出生后的鼠肌腱组织中一直维持较低水平。在肌腱组织内特异敲除*Ift88*, 作者发现小鼠的肌腱组织出现肌腱最大张力和硬度降低, 应力和弹性模量增加, 肌腱组织萎缩同时出现X型胶原(collagen X, *Col X*)基因表达下降等与肌腱疾病相类似的病理改变, 且上述改变主要是通过Hh信号通路来介导的。因此, 作者认为初级纤毛在肌腱发育维持防治退变过程中具有重要作用。但肌腱病组织初级纤毛如何变化目前仍然不清楚, 有待后续进一步研究。

2.6 纤毛与运动系统纤毛病

2.6.1 森森布伦纳综合征(Cranioectodermal dysplasia, CED) 此疾病首次于1977年被报道, 患者常伴有矢状缝的闭合过早而导致长头畸形, 双眼内聚, 少而稀疏且缓慢生长的头发, 牙齿发育异常, 多指和短肋畸形。2010年有研究发现*Ift22*基因的纯合突变可引起此类疾病。一般来说, CED主要是由*Ift22*、*Ift43*、*Wdr19*(*WD repeat domain 19*)和*Wdr35*基因杂合子突变引起的^[65]。

2.6.2 窒息性胸廓发育不良综合征(Jeunes asphyxiating thoracic dystrophy, JATD) JATD主要表现是严重狭窄的胸廓, 短肢并且身材矮小和多指趾畸形, 可因呼吸功能不全而导致死亡, 患者可合并视网膜病变及多囊肾和肝脏病变。大约有50%的患者是由

*Dync2h1*基因突变引起的, 但*Ift80*是人们发现的第一个JATD致病基因。目前发现*Ift80*基因突变占JATD致病基因的比例很少。*Wdr19*和*Ttc21b*基因突变分别只在个别患者中发现。*Ift40*基因突变似乎也很少在JATD患者中出现, 但其是在JATD患者合并肾脏和视网膜发育不良性疾病中主要的致病基因^[66]。

2.6.3 埃利伟氏综合征(Ellis-Van Creveld syndrome, EVC) EVC主要表现为多指趾畸形和先天性心脏缺陷, 另外还有四肢短小, 肋骨、指甲和牙齿发育不良。研究发现埃利伟氏综合征患者组织中具有纤毛相关的*Evc*突变, *Evc*的缺失可以造成Shh信号通路的紊乱, 从而引起埃利伟综合征的发生。通常EVC患者影像学表现很难与窒息性胸腔狭窄综合征区别。但是, EVC患者常有心脏发育异常而窒息性胸腔狭窄综合征患者常有视力、肝脏和肾脏的异常。在许多EVC患者中, *Evc1*和*Evc2*基因的纯合突变中*Evc1*占突变的数目的75%, *Evc2*占患者总数的25%^[67]。

2.6.4 Mainzer-saldino综合征 Mainzer-saldino综合征首次于1970年被报道。首次发现的两个患者具有手指锥形骨骺、视网膜异常和肾功能退变等表现。随后发现的患者还存在胸腔狭窄畸形、头颅狭小、肝脏异常的临床表现。2012年, 人们首次把此类疾病归类为纤毛类疾病。*Ift40*基因突变大约占此疾病的50%^[68]。

2.6.5 短肋-多指综合征(Short-rib-polydactyly, SRPs) 短肋-多指综合征的主要表现是身材短小的侏儒样, 胸廓发育不良伴有短肋合并的症状, 会出现多指趾畸形, 可发生多种内脏畸形。另外根据其内脏畸形和干骺端受累程度不同可分为五型。

2.6.6 短肋-多指综合征I型 SRPS I型也在新生儿期常致死。患者常有水肿, 表现为短且水平肋、胸腔狭窄畸形和显著的四肢短小(类似“鳍状肢”), X线表现为干骺端不规则形态。轴前和轴后并指在患者中很常见, 椎体、骨盆、手和脚的骨头常发现骨化不全征象。*Dync2h1*基因的突变被发现是SRPS II的致病基因^[69]。

2.6.7 短肋-多指综合征II型 患者常在出生时便出现非常狭小的胸腔合并水平走向的肋骨, 腹部隆起非常短且两端非常平滑的管状骨。相对于其他类型的SRPS综合征, SRPS II型常表现为两边不对称性缩短且为椭圆形的胫骨(常比腓骨更短), 骨盆发育正常, 出现中度的唇腭裂和短且两端非常平滑的

管状骨。许多患者常合并轴前和轴后的并指。在此类型患者中常出现会厌、咽喉异常, 肾囊肿, 生殖器和大脑的异常。*Dync2h1*和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Serine/threonine-protein kinase, *Nek1*)基因的突变被发现是SRPS II的致病基因^[70]。

2.6.8 短肋-多指综合征III型 除了SRPS综合征典型的临床表现外(出生时水肿、长骨变短、短而水平的肋骨、狭窄的胸廓和隆起的腹部), *SPRS III*型还具有短颅底、前额膨出、扁平的鼻梁和枕部。骨骼的放射学表现为骨皮质和髓质的分离, 骨骺轻度增宽和显著的骨刺。*Dync2h1*、*Nek1*、*Ift80*基因的突变被发现是SRPS III的致病基因^[71-72]。

2.6.9 短肋-多指综合征IV型 SRPS II型首先在两个没有血缘关系的患者中得到描述。患者表现为上唇中度的唇裂、胸腔畸形狭窄、肋骨水平且宽短、四肢弯曲呈弓形。临床表现与SRPS II型在出生时期非常相似, 常表现为长骨变短、胸阔狭窄和腹部隆起。但是患者一般没有多指。有的患者合并多指时, 既可以表现轴前, 又可表现为轴后并指。与SRPS II型主要的鉴别点是, SRPS IV型管状骨发育较好且显著长于腓骨。而且, 管状骨具有较为平滑的骨骺及边缘。患者的骨骼系统之外的异常有肾脏囊性变、大脑的发育异常和先天性心脏发育缺陷。*Ift80*基因的突变可以引起SRPS IV综合征^[73]。

2.6.10 短肋-多指综合征V型 在怀孕的早期, 胎儿便有水肿、狭窄的胸腔、肱骨、股骨变短、下肢弯曲、桡骨、尺骨、胫骨、腓骨和手和脚骨化障碍。肩胛骨发育不全和腹膜钙化也很常见。手指和脚趾的轴前和轴后并指多指, 且手指和拇指短宽而出现光滑而圆形的指尖。患者的脸部发育正常, 但是两个患儿均有局部囊肿, 只有第二个患者出现后部的唇腭裂。尽管此型的骨骼系统的表现与I、II、III型很类似, 但是此类患者常存在四肢的矿化不全的现象, 因此此类可以单独成为一种类型。骨骼外的临床表现包括轻度的尿道下裂, 第一个胎儿的肾小球囊肿, 两个患儿的胆囊的扭转不良, 在脾脏出现异位胰腺, 无结构缺陷性心脏病。超声检查发现两个胎儿均在16周前停止发育。*Wdr5*基因的纯合突变被发现可以引起SRPS V型^[74]。

3 展望

初级纤毛作为具有多种生物学功能的细胞器

结构, 在运动系统正常生理功能维持及疾病的发生发展中发挥重要作用。目前, 初级纤毛与运动系统的研究取得了一定进展, 但在初级纤毛和运动系统的研究中仍存在诸多问题亟待解决, 例如: 在骨质疏松、肌腱疾病中初级纤毛的数量、长度及排列方式有无变化? 在运动系统正常生理功能维持与疾病的发生发展中, 初级纤毛的机械感受与信号通路传导哪个是最主要的方式及发挥作用的具体途径是什么? 初级纤毛能否作为运动系统疾病诊断或者治疗的新靶点? 总之, 深入研究初级纤毛在运动系统正常生理功能维持及其与运动系统疾病的关系的具体机制, 将会为运动系统疾病的诊治提供新的思路 and 希望。

参考文献 (References)

- [1] SHARMA N, BERBAIR N F, YODER B K. Ciliary dysfunction in developmental abnormalities and diseases [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2008, 85: 371-427.
- [2] AFZELIUS B A. A human syndrome caused by immotile cilia [J]. *Science*, 1976, 193(4250): 317-9.
- [3] GOETZSC, ANDERSON K V. The primary cilium: a signalling centre during vertebrate development [J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(5): 331-44.
- [4] ANVARIAN Z, MYKYTYN K, MUKHOPAHYAY S, et al. Cellular signalling by primary cilia in development, organ function and disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(4): 199-219.
- [5] SZYMANSKA K, JOHNSON C A. The transition zone: an essential functional compartment of cilia [J]. *Cilia*, 2012, 1(1): 10.
- [6] KIM S, DYNLACHT B D. Assembling a primary cilium [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2013, 25(4): 506-11.
- [7] WINGFIELD J L, LECHTREC K F, LORENTZEN E. Trafficking of ciliary membrane proteins by the intraflagellar transport/BBSome machinery [J]. *Essays Biochem*, 2018, 62(6): 753-63.
- [8] COLE D G, DIENER D R, HIMELBLAU A L, et al. Chlamydomonas kinesin-II-dependent intraflagellar transport (IFT): IFT particles contain proteins required for ciliary assembly in *Caenorhabditis elegans* sensory neurons [J]. *J Cell Biol*, 1998, 141(4): 993-1008.
- [9] FU W, WANG L, KIM S, et al. Role for the IFT-A complex in selective transport to the primary cilium [J]. *Cell Rep*, 2016, 17(6): 1505-17.
- [10] YUAN X, SERRA R A, YANG S. Function and regulation of primary cilia and intraflagellar transport proteins in the skeleton [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1335: 78-99.
- [11] YUAN X, YANG S. Primary cilia and intraflagellar transport proteins in bone and cartilage [J]. *J Dent Res*, 2016, 95(12): 1341-9.
- [12] LI X, YANG S, DEEPA V, et al. Identification of cilia in different mouse tissues [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1623.
- [13] BANGS F, ANDERSON K V. Primary cilia and mammalian hedgehog signaling [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017,

- 9(5): a028175.
- [14] HUANGFU D, LIU A, RAKEMAN A S, et al. Hedgehog signaling in the mouse requires intraflagellar transport proteins [J]. *Nature*, 2003, 426(6962): 83-7.
- [15] 向威. 机械应力通过初级纤毛和自噬的交互作用调控软骨发育的机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [16] HANDA A, VOSS U, HAMMARSSJO A, et al. Skeletal ciliopathies: a pattern recognition approach [J]. *Jpn J Radiol*, 2020, 38(3): 193-206.
- [17] KWON R Y, TEMIYASATHIT S, TUMMALA P, et al. Primary cilium-dependent mechanosensing is mediated by adenylyl cyclase 6 and cyclic AMP in bone cells [J]. *FASEB J*, 2010, 24(8): 2859-68.
- [18] CORRIGAN M A, FERRADAES T M, RIFFAULT M, et al. Ciliotherapy treatments to enhance biochemically- and biophysically-induced mesenchymal stem cell osteogenesis: a comparison study [J]. *Cell Mol Bioeng*, 2019, 12(1): 53-67.
- [19] YUAN X, YANG S. Deletion of IFT80 impairs epiphyseal and articular cartilage formation due to disruption of chondrocyte differentiation [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130618.
- [20] CHANG CF, RAMASWAMY G, SERRA R. Depletion of primary cilia in articular chondrocytes results in reduced Gli3 repressor to activator ratio, increased Hedgehog signaling, and symptoms of early osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(2): 152-61.
- [21] KAUSHIK A P, MARTIN J A, ZHANG Q, et al. Cartilage abnormalities associated with defects of chondrocytic primary cilia in Bardet-Biedl syndrome mutant mice [J]. *J Orthop Res*, 2009, 27(8): 1093-9.
- [22] RUIZ-PEREZ V L, GOODSHIP J A. Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrodistal dysostosis are caused by cilia-mediated diminished response to hedgehog ligands [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2009, 151c(4): 341-51.
- [23] PACHECO M, VALENCIA M, CAPARROS-MARTIN J A, et al. Evc works in chondrocytes and osteoblasts to regulate multiple aspects of growth plate development in the appendicular skeleton and cranial base [J]. *Bone*, 2012, 50(1): 28-41.
- [24] SONG B, HAYCRAFT C J, SEO H S, et al. Development of the post-natal growth plate requires intraflagellar transport proteins [J]. *Dev Biol*, 2007, 305(1): 202-16.
- [25] MCGLASHAN S R, CLUETT E C, JENSEN C G, et al. Primary cilia in osteoarthritic chondrocytes: from chondrons to clusters [J]. *Dev Dyn*, 2008, 237(8): 2013-20.
- [26] WANN A K, KNIGHT M M. Primary cilia elongation in response to interleukin-1 mediates the inflammatory response [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(17): 2967-77.
- [27] SHEFFIELD I D, MCGEE M A, GLENN S J, et al. Osteoarthritis-like changes in bardet-biedl syndrome mutant ciliopathy mice (Bbs1(M390R/M390R)): evidence for a role of primary cilia in cartilage homeostasis and regulation of inflammation [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 708.
- [28] COVENEY C R, ZHU L, MIOTLA-ZAREBASKA J, et al. Role of ciliary protein intraflagellar transport protein 88 in the regulation of cartilage thickness and osteoarthritis development in mice [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(1): 49-59.
- [29] KOCH A, POIRIER F, JACOB R, et al. Galectin-3, a novel centrosome-associated protein, required for epithelial morphogenesis [J]. *Mol Biol Cell*, 2010, 21(2): 219-31.
- [30] HAFSIA N, FORIEN M, RENAUDIN F, et al. Galectin 3 deficiency alters chondrocyte primary cilium formation and exacerbates cartilage destruction via mitochondrial apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1486.
- [31] ZHENG L, CAO Y, NI S, et al. Ciliary parathyroid hormone signaling activates transforming growth factor-beta to maintain intervertebral disc homeostasis during aging [J]. *Bone Res*, 2018, 6: 21.
- [32] DONNELLY E, WILLIAMS R, FARNUM C. The primary cilium of connective tissue cells: imaging by multiphoton microscopy [J]. *Anat Rec*, 2008, 291(9): 1062-73.
- [33] LI X, YANG S, HAN L, et al. Ciliary IFT80 is essential for intervertebral disc development and maintenance [J]. *FASEB J*, 2020, 34(5): 6741-56.
- [34] MCCANN M R, TAMPLIN O J, ROSSANT J, et al. Tracing notochord-derived cells using a Noto-cre mouse: implications for intervertebral disc development [J]. *Dis Models Mech*, 2012, 5(1): 73-82.
- [35] LITTLE R B, NORRIS D P. Right, left and cilia: how asymmetry is established [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 110: 11-8.
- [36] SAITO W, INOUE G, IMURA T, et al. Spinal correction of scoliosis in Jeune syndrome: a report of two cases [J]. *Scoliosis Spinal Disord*, 2016, 11: 7.
- [37] GRIMES D T, BOSWELL C W, MORANTE N F, et al. Zebrafish models of idiopathic scoliosis link cerebrospinal fluid flow defects to spine curvature [J]. *Science*, 2016, 352(6291): 1341-4.
- [38] OLLIADAH N, GORMAN K F, EVELEIGH R, et al. Identification of elongated primary cilia with impaired mechanotransduction in idiopathic scoliosis patients [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44260.
- [39] BASCHAL E E, SWINDLE K, JUSTICE C M, et al. Sequencing of the TBX6 Gene in Families with Familial Idiopathic Scoliosis [J]. *Spine Deform*, 2015, 3(4): 288-96.
- [40] FEI Q, WU Z, WANG H, et al. The association analysis of TBX6 polymorphism with susceptibility to congenital scoliosis in a Chinese Han population [J]. *Spine*, 2010, 35(9): 983-8.
- [41] MOGHA A, BENESH AE, PATRA C, et al. Gpr126 functions in Schwann cells to control differentiation and myelination via G-protein activation [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(46): 17976-85.
- [42] SHARMA S, LONDONO D, ECKALBAR W L, et al. A PAX1 enhancer locus is associated with susceptibility to idiopathic scoliosis in females [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6452.
- [43] FEI Q, WU Z H, YUAN S M, et al. Association of PAX1 gene polymorphisms with susceptibility to congenital scoliosis in Chinese Han population [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2008, 88(37): 2597-602.
- [44] ADHAM I M, GILLE M, GAMEL A J, et al. The scoliosis (sco) mouse: a new allele of Pax1 [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2005, 111(1): 16-26.
- [45] PATTEN S A, MARGARITT-JEANNIN P, BERNARD J C, et al. Functional variants of POC5 identified in patients with idiopathic scoliosis [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 1124-8.
- [46] BUCHAN J G, GRAY R S, GANSNER J M, et al. Kinesin family member 6 (kif6) is necessary for spine development in zebrafish [J]. *Dev Dyn*, 2014, 243(12): 1646-57.
- [47] HAYES M, GAO X, YU L X, et al. ptk7 mutant zebrafish models of congenital and idiopathic scoliosis implicate dysregulated Wnt

- signalling in disease [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4777.
- [48] BOROVINA A, SUPERINA S, VOSKAS D, et al. Vangl2 directs the posterior tilting and asymmetric localization of motile primary cilia [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(4): 407-12.
- [49] GAO C, CHEN B P, SULLIVAN M B, et al. Micro CT analysis of spine architecture in a mouse model of scoliosis [J]. *Front Endocrinol*, 2015, 6: 38.
- [50] MAKRYTHANASIS P, TEMTAMY S, AGLAN M S, et al. A novel homozygous mutation in FGFR3 causes tall stature, severe lateral tibial deviation, scoliosis, hearing impairment, camptodactyly, and arachnodactyly [J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(8): 959-63.
- [51] ZHOU S, XIE Y, TANG J, et al. FGFR3 deficiency causes Multiple chondroma-like lesions by upregulating hedgehog signaling [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(6): e1005214.
- [52] KAMIYA N, SHEN J, NODA K, et al. SHP2-deficiency in chondrocytes deforms orofacial cartilage and ciliogenesis in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(11): 2028-32.
- [53] KIM H K, ARUWAJOYE O, SUCATO D, et al. Induction of SHP2 deficiency in chondrocytes causes severe scoliosis and kyphosis in mice [J]. *Spine*, 2013, 38(21): E1307-12.
- [54] HE L, XU W, JING Y, et al. Yes-associated protein (Yap) is necessary for ciliogenesis and morphogenesis during pronephros development in zebrafish (*Danio Rerio*) [J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(8): 935-47.
- [55] BURWELL R G, DANGERFIELD P H, FREEMAN B J, et al. Etiologic theories of idiopathic scoliosis: the breaking of bilateral symmetry in relation to left-right asymmetry of internal organs, right thoracic adolescent idiopathic scoliosis (AIS) and vertebrate evolution [J]. *Stud health technol inform*, 2006, 123: 385-90.
- [56] EVOLA F R, COSTARELLA L, PAVONE V, et al. Biomarkers of osteosarcoma, chondrosarcoma, and ewing sarcoma [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 150.
- [57] DE ANDRE C E, WIWEGER M, PRINSR F, et al. Primary cilia organization reflects polarity in the growth plate and implies loss of polarity and mosaicism in osteochondroma [J]. *Lab Invest*, 2010, 90(7): 1091-101.
- [58] HO L, ALI S A, AL-JAZRAWI M, et al. Primary cilia attenuate hedgehog signalling in neoplastic chondrocytes [J]. *Oncogene*, 2013, 32(47): 5388-96.
- [59] LI X, YANG S, CHINIPARDAX Z, et al. SAG therapy restores bone growth and reduces enchondroma incidence in a model of skeletal chondrodysplasias caused by Ihh deficiency [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021, 23: 461-75.
- [60] ROMEO S, HOGENDOORN P C, DEI TOS A P. Benign cartilaginous tumors of bone: from morphology to somatic and germline genetics [J]. *Adv Anat Pathol*, 2009, 16(5): 307-15.
- [61] WONG S Y, SEOL AD, SO P L, et al. Primary cilia can both mediate and suppress Hedgehog pathway-dependent tumorigenesis [J]. *Nat Med*, 2009, 15(9): 1055-61.
- [62] DONNELLY E, ASCENZI M G, FARNUM C. Primary cilia are highly oriented with respect to collagen direction and long axis of extensor tendon [J]. *J Orthop Res*, 2010, 28(1): 77-82.
- [63] ROWSON D T, SHELTON J C, SCREEN H R C, et al. Mechanical loading induces primary cilia disassembly in tendon cells via TGF β and HDAC6 [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11107.
- [64] FANG F, SCHWARTZ A G, MOORE E R, et al. Primary cilia as the nexus of biophysical and hedgehog signaling at the tendon entheses [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(44): eabc1799.
- [65] ISHIDA Y, KOBAYASGI T, CHIBA S, et al. Molecular basis of ciliary defects caused by compound heterozygous IFT144/WDR19 mutations found in cranioectodermal dysplasia [J]. *Hum Mol Genet*, 2021, 30(3/4): 213-25.
- [66] POYNER S E, BRADSHAW W T. Jeune syndrome: considerations for management of asphyxiating thoracic dystrophy [J]. *Neonatal Netw*, 2013, 32(5): 342-52.
- [67] LOUIE K W, MISHINA Y, ZHANG H. Molecular and cellular pathogenesis of ellis-van creveld syndrome: lessons from targeted and natural mutations in animal models [J]. *J Dev Biol*, 2020, 8(4): 25.
- [68] HELM B M, WILLER J R, SADEGHPOUR A, et al. Partial uniparental isodisomy of chromosome 16 unmasks a deleterious biallelic mutation in IFT140 that causes Mainzer-Saldino syndrome [J]. *Human genomics*, 2017, 11(1): 16.
- [69] BADINER N, TAYLOR S P, FORLENZA K, et al. Mutations in DYNC2H1, the cytoplasmic dynein 2, heavy chain 1 motor protein gene, cause short-rib polydactyly type I, Saldino-Noonan type [J]. *Clin Genet*, 2017, 92(2): 158-65.
- [70] CHEN C P, CHANG T Y, CHEN C Y, et al. Short rib-polydactyly syndrome type II (Majewski): prenatal diagnosis, perinatal imaging findings and molecular analysis of the NEK1 gene [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2012, 51(1): 100-5.
- [71] CHEN C P, CHERN S R, CHANG T Y, et al. Prenatal diagnosis and molecular genetic analysis of short rib-polydactyly syndrome type III (Verma-Naumoff) in a second-trimester fetus with a homozygous splice site mutation in intron 4 in the NEK1 gene [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2012, 51(2): 266-70.
- [72] CHEN C P, KO T M, CHANG T Y, et al. Prenatal diagnosis of short-rib polydactyly syndrome type III or short-rib thoracic dysplasia 3 with or without polydactyly (SRTD3) associated with compound heterozygous mutations in DYNC2H1 in a fetus [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57(1): 123-7.
- [73] BIZAOUI V, HUBER C, KOHAUT E, et al. Mutations in IFT80 cause SRPS type IV. Report of two families and review [J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(4): 639-44.
- [74] MCINERNEY-LEO A M, SCHMIDTS M, CORTES C R, et al. Short-rib polydactyly and Jeune syndromes are caused by mutations in WDR60 [J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(3): 515-23.
- [75] LIM J, LI X, YUAN X, et al. Primary cilia control cell alignment and patterning in bone development via ceramide-PKC ζ - β -catenin signaling [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 45.
- [76] TAO D, XUE H, ZHANG C, et al. The role of IFT140 in osteogenesis of adult mice long bone [J]. *J Histochem Cytochem*, 2019, 67(8): 601-11.
- [77] RIX S, CALMONT A, SCAMBLER P J, et al. An Ift80 mouse model of short rib polydactyly syndromes shows defects in hedgehog signalling without loss or malformation of cilia [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(7): 1306-14.
- [78] YUAN X, CAO J, HE X, et al. Ciliary IFT80 balances canonical versus non-canonical hedgehog signalling for osteoblast differentiation [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11024.
- [79] ASHE A, BUTTERFIELD N C, TOWN L, et al. Mutations in mouse Ift144 model the craniofacial, limb and rib defects in skeletal ciliopathies [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(8): 1808-23.
- [80] QIU N, XIAO Z, CAO L, et al. Disruption of Kif3a in osteoblasts

- results in defective bone formation and osteopenia [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 8): 1945-57.
- [81] QIU N, CAO L, DAVID V, et al. Kif3a deficiency reverses the skeletal abnormalities in Pkd1 deficient mice by restoring the balance between osteogenesis and adipogenesis [J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15240.
- [82] TEMIYASATHIT S, TANG W J, LEUCHT P, et al. Mechano-sensing by the primary cilium: deletion of Kif3A reduces bone formation due to loading [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33368.
- [83] LU W, SHEN X, PAVLOVA A, et al. Comparison of Pkd1-targeted mutants reveals that loss of polycystin-1 causes cystogenesis and bone defects [J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(21): 2385-96.
- [84] XIAO Z, ZHANG S, MAHLIOS J, et al, Magenheimer BS, Guo D, et al. Cilia-like structures and polycystin-1 in osteoblasts/osteocytes and associated abnormalities in skeletogenesis and Runx2 expression [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(41): 30884-95.
- [85] XIAO Z, ZHANG S, CAO L, et al. Conditional disruption of Pkd1 in osteoblasts results in osteopenia due to direct impairment of bone formation [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(2): 1177-87.
- [86] YAMAGUCH H, KITAM M, UCHIMA KOECKLIN K H, et al. Temporospacial regulation of intraflagellar transport is required for the endochondral ossification in mice [J]. *Dev Biol*, 2022, 482: 91-100.
- [87] MCGLASHAN S R, HAYCRAFT C J, JENSEN C G, et al. Articular cartilage and growth plate defects are associated with chondrocyte cytoskeletal abnormalities in Tg737orpk mice lacking the primary cilia protein polaris [J]. *Matrix Biol*, 2007, 26(4): 234-46.
- [88] CHANG C F, SERRA R. Ift88 regulates Hedgehog signaling, Sfrp5 expression, and beta-catenin activity in post-natal growth plate [J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(3): 350-6.
- [89] RUIZ-PEREZ V L, BLAIR H J, RODRIGUEZ-ANDRES M E, et al. Evc is a positive mediator of Ihh-regulated bone growth that localises at the base of chondrocyte cilia [J]. *Development*, 2007, 134(16): 2903-12.
- [90] GAN H, XUE W, GAO Y, et al. KIF5B modulates central spindle organization in late-stage cytokinesis in chondrocytes [J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 85.