PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
XXXX, XX(XX): 1~16
www.pibb.ac.cn

初级纤毛介导的力学–代谢偶联：神经–骨–血管–肾的跨系统稳态调控*

段亮臣[1)**] 胡昊良[2)**] 王姝之[1)] 颜家龙[1)***] 陈临溪[1)***]
([1)] 南华大学药学院药理学教研室，衡阳 421001；[2)] 湖南文理学院医学院，常德 415000）

摘要 初级纤毛是广泛存在于真核细胞表面的微管突起，兼具力学感知与代谢信号整合属性，可将局部机械刺激与化学线索转译为系统层级的稳态调节。本文围绕“力学与代谢的偶联”这一主线，综述初级纤毛在神经系统、骨与血管系统以及肾脏系统中的关键作用，并重点探讨其跨系统调控的因果逻辑。现有证据表明，中枢神经元纤毛整合能量状态与神经递质，通过交感神经与体液途径为外周器官设定机械与代谢的“边界条件”；骨与血管纤毛将机械负荷与剪切应力编码为骨重塑与血流动力学改变；肾小管纤毛则通过“剪切力-纤毛-代谢”轴耦联能量代谢与水盐排泄。本文进一步辨析了跨系统整合的机制，提出以“生理性级联调控”为主轴、以“并行分子缺陷”为背景的嵌套回路模型，并构建了从机制到干预的“因果-转化”路线图。综上，初级纤毛基于统一结构基础实现跨组织的信号整合与功能分化，是连接神经、骨、血管及肾脏轴线的关键枢纽；该框架不仅解释了多系统纤毛病的共同病理链条，更为靶向纤毛的结构修复与代谢救援提供了系统层面的理论依据。

关键词 初级纤毛，机械应力，神经-代谢轴，纤毛病变，跨系统网络
中图分类号 Q25 **DOI**：10.3724/j.pibb.2025.0573 **CSTR**：32369.14.pibb.20250573

初级纤毛是多数脊椎动物细胞表面的单根微管突起，可被视为“感知天线”。其生物学优势在于：一是基体将其固定在特定膜域并靠近中心体，使受体或通道的空间定位明确，便于把外界信息定向耦合到细胞极性与转录反应[1]；二是过渡区及扩散屏障使纤毛膜形成相对独立隔室，促使信号分子富集并提高信噪比，实现信号放大[2-3]；三是细长可弯曲的轴丝结构能将剪切力等机械刺激转译为Ca^{2+}等生化信号，从而整合化学与力学输入[4]。

初级纤毛是由母中心体衍生的非运动性微管结构，但从细胞器层面看，初级纤毛的装配并非仅由中心体单独完成，而是高度依赖高尔基体与中心体的空间耦联以及高尔基体来源囊泡的定向供膜与货物递送，从而完成基体成熟、纤毛囊泡形成等关键步骤[5]。近期研究表明，初级纤毛作为信号接收装置的同时，也能充当信号整合平台。多个经典信号通路（如Hedgehog（Hh）、Wnt/β连环蛋白（β-catenin））在纤毛内或其基体和过渡区精细调控，帮助细胞整合外部刺激（如剪切力、化学配体、物理位移）与内部代谢状态（如自噬、能量感知）的信息，形成统一响应。

比如，纤毛膜上有很多受体和通道蛋白，可以感应外部的信号分子（如Shh等信号分子）[6]。同时，纤毛的基体部分则负责调控细胞周期、代谢和自噬等活动[7]。这些机制使纤毛成为连接外部感知和细胞内部信号的重要桥梁[8]。所以，初级纤毛不仅能在单个细胞里传递信号，还能协调神经、骨骼、肾脏等多个系统的信号，形成一个跨系统的调控网络。比如，在神经和骨骼系统之间，纤毛通

* 国家自然科学基金（82404623，82304495），湖南省自然科学基金（2022JJ40407，2024JJ4031）和郴州国家可持续发展议程创新示范区建设省级专项（2023sfq05）资助。
** 并列第一作者。
*** 通讯联系人。
颜家龙 Tel：18216050745，E-mail：760558231@qq.com
陈临溪 Tel：15874719852，E-mail：1995001765@ usc.edu.cn
收稿日期：2025-12-30，接受日期：2026-02-03

过Hh信号通路调节神经发育和骨形成的平衡[9]；而在肾脏系统中，如果纤毛功能异常，就会影响代谢稳定，并加重其他系统的病变[10]。以下我们将讨论初级纤毛在不同系统中如何起到“系统级信号整合节点”的作用，进一步理解它在健康和疾病中的广泛影响。

初级纤毛作为细胞的信号集成平台，富集多种G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor，GPCR）及效应分子，典型代表包括腺苷酸环化酶3（adenylate cyclase 3，AC3）与音猬因子（sonic hedgehog，Shh）信号组件（PTCH1/SMO/GLI）[11]。它通过构建局部环磷酸腺苷（3', 5'-cyclic adenosine monophosphate，cAMP）-蛋白激酶A（protein kinase A，PKA）信号与Ca^{2+}微域，实现空间受限的第二信使整合，进而调控细胞命运决定、极性建立与代谢平衡[12]。在神经系统中，神经元初级纤毛不仅参与神经递质受体的空间组织与信号转导、突触输入的动态调控，还与神经元稳态维持及能量相关信号整合过程密切相关[13-14]。初级纤毛功能受损可致纤毛病，表现为神经发育与代谢异常、肾与骨发育缺陷等[15]。接下来本文将围绕神经、骨-血管及肾脏系统3个层面，探讨初级纤毛作为跨系统信号整合节点的共性机制与系统特异性差异。

1 纤毛在神经–代谢轴中的核心作用

在全身“力学-代谢”跨系统网络中，神经系统的初级纤毛更像是上游的信息汇聚与阈值设定器，它在下丘脑等关键核团富集多种GPCR与Hh信号组件，持续整合外周营养和激素状态与局部神经递质输入，并通过交感神经张力及体液或激素输出，为骨-血管与肾脏等外周器官预设力学负荷与代谢边界条件。因此，本节将以“神经-代谢轴”为主线，梳理神经元纤毛如何完成信号接收、放大与转译，为后续章节的外周力学感知与终端代谢执行提供系统层面的连接点。

1.1 纤毛介导的神经信号传导

1.1.1 轴-纤毛突触：新型神经信号结构

传统观点认为神经元间信号传递依赖轴突-树突突触，而2022年的一项研究首次发现血清素能轴-纤毛突触，揭示初级纤毛作为突触后靶点的全新功能[16]。该研究构建纤毛靶向的血清素传感器，发现光遗传或化学遗传激活血清素能轴突可诱导纤毛局部血清素浓度升高，且该过程依赖纤毛特异性5-羟色胺6型（5-hydroxytryptamine receptor 6，5-HT6）受体。轴-纤毛突触的信号传递具有“短程高效”特征：纤毛与细胞核的近距离优势可使血清素信号直接传递至核周区域。这种信号传递模式跳过传统突触信号的胞内长距离扩散过程，实现神经递质信号向表观遗传调控的快速转化，为神经元根据外界刺激动态调整基因表达提供高效通路。

1.1.2 Shh通路的纤毛依赖性调控

在神经发育过程中，Shh通路的激活依赖纤毛的信号整合功能：静息状态下，平滑蛋白受体1（Patched 1，PTCH1）定位于纤毛膜，抑制平滑蛋白（smoothened，SMO）活性；当Shh配体结合PTCH1后，PTCH1从纤毛中离开，SMO进入纤毛并激活GLI家族锌指蛋白（GLI family zinc-finger proteins，GLI），调控神经前体细胞增殖与分化[17]。除PTCH1-SMO的经典互作外，纺锤体驱动蛋白5（kinesin-5，Eg5）在神经元纤毛中通过双重机制调控Shh信号活性：一方面，其直接介导SMO蛋白向纤毛膜的转运过程，确保激活态SMO在纤毛内的富集；另一方面，Eg5通过调控GLI1和GLI2的核定位平衡，维持下游靶基因的正常表达，而Eg5功能异常可能通过该通路导致神经元纤毛功能缺陷，进而引发小头畸形等发育障碍[18]。

除上述静息与激活状态的调控外，有研究还发现，神经元分化过程中初级纤毛会保留ADP核糖基化因子样蛋白13B^{+}（ADP-ribosylation factor-like protein 13B，Arl13b^{+}）颗粒并重启鞭毛内运输实现重塑[19]，这一过程介导Shh信号从经典GLI依赖的增殖调控，向非经典的轴突延伸调控转换，成为细胞从增殖态向分化态过渡的关键信号开关（图1）。

1.1.3 黑皮质素信号通路的纤毛定位依赖性激活

黑皮质素4受体（melanocortin 4 receptor，MC4R）是调控能量稳态的关键GPCR，其在下丘脑室旁核（paraventricular nucleus of the hypothalamus，PVN）神经元纤毛中的特异性定位是信号激活的前提。有研究发现，通过条件性敲除纤毛内转运蛋白88（intraflagellar transport 88，IFT88）实现的PVN神经元纤毛缺失会导致MC4R无法正常激活，且对MC4R激动剂MTII的反应完全消失[20]。进一步机制研究发现，MC4R通过与纤毛中的AC3协同作用，激活cAMP-PKA信号通路，调控食欲相关基因的表达（图1）。

此外，下丘脑其他核团的纤毛也参与黑皮质素

信号调控。例如，下丘脑腹内侧核（ventromedial hypothalamic nucleus，VMH）神经元纤毛通过调控交感神经活性，同时维持能量平衡与骨骼稳态。纤毛的缺失会导致VMH神经元交感输出减少，小鼠不仅出现肥胖，还伴随骨密度升高[21]。这些发现揭示了纤毛作为MC4R信号“枢纽”的必要性，也为与肥胖相关的纤毛病的机制提供相应解释。

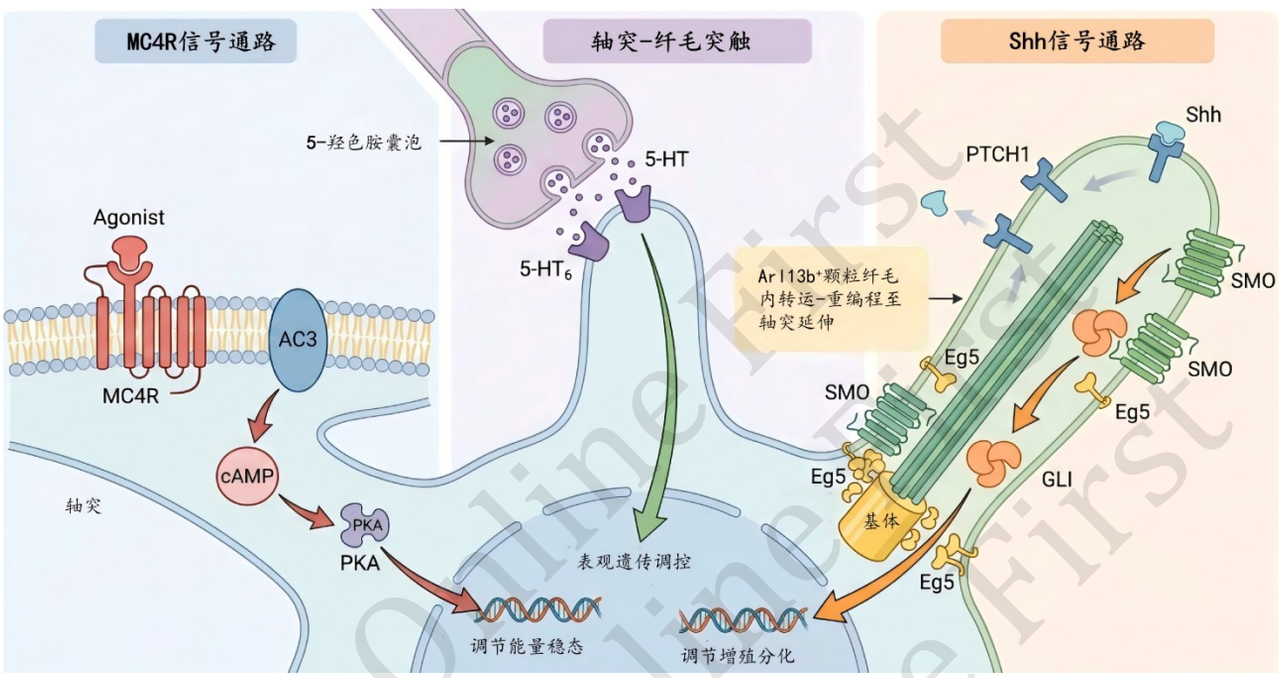


Fig. 1 Schematic diagram of neurociliary–mediated signaling mechanism

图1　神经纤毛介导的信号传导机制示意图

图中概括了3条纤毛相关通路：a. MC4R在纤毛内通过AC3产生cAMP并激活PKA，下游影响转录与细胞状态；b. 血清素能轴突与纤毛形成“轴-纤毛突触”，血清素在5-HT6的介导下触发局部第二信使变化；c. Shh结合PTCH1后解除对SMO的抑制，促使SMO入纤毛并激活GLI转录因子，调控神经发育/分化相关基因表达。MC4R：黑皮质素4受体（melanocortin 4 receptor）；5-HT：5-羟色胺（5-hydroxytryptamine）；5-HT6：5-羟色胺6型受体（5-hydroxytryptamine receptor 6）；AC3：腺苷酸环化酶3（adenylate cyclase 3）；cAMP：环磷酸腺苷（3', 5'-cyclic adenosine monophosphate）；PKA：蛋白激酶A（protein kinase A）；PTCH1：平滑蛋白受体1（Patched 1）；SMO：平滑蛋白（smoothened）；Eg5：纺锤体驱动蛋白5（kinesin-like protein 5）；GLI：GLI家族锌指蛋白（GLI family zinc-finger proteins）。

1.2　初级纤毛在神经发育与稳态维持中的动态调控

1.2.1　神经前体细胞增殖的纤毛周期调控

神经前体细胞的纤毛动态与细胞周期紧密耦合：细胞退出有丝分裂时组装纤毛，进入细胞生长1期（gap 1 phase，G1）到合成期（synthesis phase，S）的过渡阶段前拆卸纤毛，这一过程由纤毛内运输（intraflagellar transport，IFT）复合体与细胞周期调控因子协同调控。Shh信号在神经前体细胞中的激活依赖纤毛完整性，纤毛功能异常会导致Shh信号减弱，进而抑制神经前体细胞增殖，影响大脑皮层与小脑的正常发育[17]。

1.2.2　神经元迁移与分化中的纤毛引导作用

在神经元迁移时，纤毛感知环境信号引导细胞定向移动。如小鼠大脑皮层发育中，锥体细胞初级纤毛感知Shh信号梯度，调控细胞骨架重组，使神经元沿放射状胶质纤维正确迁移至皮层特定层；在脊髓神经发生中，分化的神经元通过纤毛重塑脱层，此过程中IFT复合体动态定位从纤毛基部转移至尖端，标志IFT功能重新激活，为神经元后续轴突延伸提供信号支持[17]。而纤毛重塑也能作为非经典Shh信号枢纽，为神经元分化的轴突定向生长提供信号支持[19]。C-X-C基序趋化因子配体12（C-X-C motif chemokine ligand 12，CXCL12）作为皮层中间神经元迁移的核心趋化因子，其信号结合纤毛表面C-X-C基序趋化因子受体4（C-X-C chemokine receptor type 4，CXCR4）后可特异性抑制纤毛内cAMP的生成，维持纤毛内cAMP/环磷

酸鸟苷（cyclic guanosine monophosphate， cGMP）低比值状态，这一平衡直接决定迁移过程中的极性稳定性[22]。除化学信号外，研究发现迁移神经元的纤毛膜上的G蛋白偶联受体161（G protein-coupled receptor 161， GPR161）还能通过机械感知介导神经元迁移的精准调控[23]。

此外，初级纤毛还能通过其内部AC3生成cAMP，在迁移神经元中心体形成周期性cAMP热点，激活定位于此的PKA，维持核-中心体耦合与迁移同步，纤毛缺失、AC3敲低或PKA脱离中心体均会导致迁移缺陷[24]。

1.2.3 能量稳态调控中的纤毛长度动态变化

下丘脑神经元纤毛长度受代谢状态的影响：禁食会导致AgRP神经元纤毛延长，而高脂饮食则会导致POMC神经元纤毛缩短[17]。胰岛素可通过激活磷脂酰肌醇3激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）通路，使下丘脑神经元纤毛长度增加，而瘦素通过抑制Rho相关激酶（Rho-associated kinase， ROCK）介导的肌动蛋白应力纤维聚合，减少纤毛膜的收缩压力，进而促进纤毛伸长，这两种激素的调控效应均依赖纤毛内局部信号的精准传递[25]。

1.2.4 昼夜节律调控中的纤毛节律性变化

除代谢信号外，纤毛还参与节律性神经活动的时间编码，这一过程与能量稳态的昼夜波动密切相关。能量代谢与昼夜节律的协调均依赖下丘脑纤毛介导的信号波动性，这种节律性变化反映出纤毛信号在时空维度上的可塑性。视交叉上核（suprachiasmatic nucleus，SCN）神经元纤毛呈现显著的节律性变化。研究证实，SCN神经元纤毛通过感知Shh信号，维持细胞间节律同步，纤毛功能异常会影响小鼠昼夜节律，无法适应光照周期变化[26]。此外，伏隔核、躯体感觉皮层及下丘脑3个核团的纤毛长度也存在昼夜波动，提示纤毛节律性可能是神经系统广泛存在的稳态调控机制[27]。

1.3 神经系统疾病中的纤毛异常

多种神经系统疾病与初级纤毛功能异常密切相关，包括神经相关纤毛病、神经退行性疾病及精神疾病，其机制涉及信号通路阻断、神经元存活障碍及神经环路异常。

1.3.1 纤毛相关神经系统病变

巴德-毕德氏综合征（Bardet-Biedl syndrome，BBS）患者除肥胖、视网膜变性外，伴认知障碍与行为异常，因BBSome复合体，如巴德-比德尔综合征蛋白1和2（Bardet-Biedl syndrome 1/2，BBS1/2），缺陷，导致生长抑素受体3型（somatostatin receptor 3， SSTR3）等GPCR无法定位于神经元纤毛。敲除小鼠POMC神经元BBS1会致肥胖、血糖异常、空间记忆障碍及瘦素敏感性降低。阿尔斯特伦综合征（Alström syndrome，ALMS）以早发视网膜色素变性、听力丧失、神经发育延迟为特征，ALMS1突变致纤毛过渡区异常，神经元纤毛变短、5-HT6减少，患者大脑皮层与海马纤毛密度及突触数量显著降低[17]。

此外，驱动蛋白家族成员11（kinesin family member 11，KIF11）功能异常引发的纤毛病也常伴神经系统病变，其突变或缺失会致纤毛轴丝缩短、结构破坏，阻断Shh等信号通路，进而引发微脑、智力低下等缺陷[28]。近年来的人类遗传学与功能研究持续拓展了纤毛病的致病基因谱，中心体-纤毛界面蛋白与马达蛋白的功能异常成为新的致病机制。中心体蛋白76（centrosomal protein 76， CEP76）的双等位基因变异已被鉴定为8个纤毛病家系的致病原因，其突变导致的功能缺失会引发典型的神经系统病变[29]。

1.3.2 神经退行性疾病中的纤毛异常

近年来研究发现，初级纤毛异常也存在于非典型纤毛病的神经系统疾病中，如肌萎缩侧索硬化（amyotrophic lateral sclerosis， ALS）、帕金森病（Parkinson’s disease，PD）。有研究证实，ALS患者的运动神经元纤毛频率降低、长度缩短，IFT复合体异常导致Shh信号通路受阻、维持运动神经元存活的关键细胞视黄酸结合蛋白1（cellular retinoic acid-binding protein 1， CRABP1）表达降低，从而引发神经肌肉接头形成障碍[30]。

此外，越来越多研究提示，PD中初级纤毛稳态及其相关信号轴可能参与疾病发生发展，并为干预提供潜在靶点[31]。在毒性PD模型中，初级纤毛与线粒体应激反应相关，影响多巴胺能神经元存活；调控纤毛稳态可改变多巴胺能神经元损伤结局[32]。在与遗传性PD相关的基因亮氨酸重复激酶2（leucine-rich repeat kinase 2，*LRRK2*）突变背景下，LRRK2激酶可抑制初级纤毛形成并阻断Shh通路信号的读出[33-34]。有研究进一步在LRRK2驱动及散发PD背景下观察到纤毛丢失与神经保护效应受损之间的联系，从而支持“纤毛-信号轴”作为潜在干预切入点[35]。

1.3.3　精神疾病中的纤毛异常

精神分裂症（schizophrenia，SCZ）的发病机制复杂，普遍认为与神经发育异常、突触可塑性受损及神经调质信号失衡密切相关。尸检研究在前额叶皮层等脑区观察到锥体神经元树突棘密度下降[36]，进一步的系统性分析同样支持突触后结构要素减少等突触病理改变[37]。此外，针对患者脑组织突触组分的深度蛋白质组学研究提示多条突触相关分子通路发生异常，可能与认知功能损害的加重相关[38]。从初级纤毛角度看，纤毛相关风险基因（如*DISC1*、*PCM1*）可影响中心体/纤毛稳态及受体定位，从而调控多巴胺等信号的空间组织与传递并参与皮层环路功能异常[39-40]；多队列转录组分析亦提示多种精神障碍（含SCZ）存在纤毛相关基因的广泛失调[41]。此外，双相情感障碍的全基因组关联研究发现，纤毛介导的血清素信号异常可能与双相情感障碍的发病相关[17]。综上，不同类型的神经系统疾病虽病因多样，但均指向纤毛在神经环路信号整合中的中心地位，提示纤毛异常或为多类神经精神疾病的共同发病基础。

2　纤毛介导的机械与代谢信号调控：骨–血管系统的对比机制

初级纤毛在神经系统中承担着代谢整合、信号感知与节律调控的多重角色，这种由纤毛介导的信号整合模式在神经系统之外同样存在，只是感知的刺激类型由化学信号转为力学信号，从而形成骨-血管系统的独特调控模式。与神经元感知化学或代谢刺激不同，骨与血管系统的纤毛主要响应外部机械力与流体剪切应力，将物理信号转化为细胞内的生化反应，从而实现对骨形成、血管重构等过程的精细调控。

2.1　骨组织稳态中的代谢–纤毛–成骨信号耦合

2.1.1　胆固醇代谢

胆固醇代谢异常是引发颅面骨畸形、骨量异常的重要诱因，其核心机制是通过干扰初级纤毛形成，破坏Wnt/β-catenin与Hh信号平衡。具体而言，两种典型代谢异常状态均以纤毛为中介引发骨病。

胆固醇合成缺陷：7-脱氢胆固醇还原酶（7-dehydrocholesterol reductase，Dhcr7）是胆固醇合成关键酶，其突变导致Smith-Lemli-Opitz综合征。Dhcr7特异性敲除小鼠表现为微颅、颅盖骨增厚、颅缝早闭、成骨细胞纤毛数量减少、长度缩短。纤毛缺陷进一步导致Hh信号抑制、WNT/β-catenin信号过度激活，然后通过I 型胶原蛋白α1（collagen type I alpha 1，Col1a1）上调加速成骨分化，引发骨形成过度[42]。另外，胆固醇合成通路中后段的甾醇C5去饱和酶（sterol C5 desaturase，Sc5d）的缺失会导致小鼠出现小下颌，其骨缺陷主要与成骨分化及骨基质生成受损相关，而成骨区域细胞增殖与细胞凋亡并无明显变化。Sc5d的缺失会使成骨细胞初级纤毛缩短且带纤毛细胞比例下降，并伴随Hh信号通路与Wnt/β-catenin信号通路活性的同步减弱[43]。

胆固醇代谢过剩：胰岛素诱导基因1和2（insulin-induced gene 1 and 2，Insig1/2）是胆固醇合成负调控因子，其条件性敲除导致小鼠颅面组织胆固醇蓄积，成骨细胞出现“多纤毛”异常、长度延长，且基体异常增殖。分子机制上，胆固醇过剩通过类固醇调节元件结合蛋白（sterol regulatory element-binding protein，SREBP）结合中心粒形成关键因子Plk4启动子，上调Plk4表达引发基体异常复制，最后抑制Wnt/β-catenin信号、激活Hh信号，导致Col1a1表达下调，成骨分化受阻，表现为额叶骨变薄、骨脆弱[42]。因此，在骨系统中我们更容易看到“代谢-纤毛-成骨信号”的耦合（图2）。

2.1.2　糖代谢

有研究发现糖尿病通过抑制成骨细胞初级纤毛的形成，导致成骨相关基因的表达下降，进而影响骨愈合过程，尤其是成骨细胞的增殖和血管生成，这项研究通过遗传学实验确认了纤毛内转运蛋白80（intraflagellar transport 80，IFT80）在糖尿病骨修复中的核心功能[44]。随后，Zahra Chinipardaz团队[45]进一步探讨了糖尿病环境下初级纤毛丧失的分子机制，发现晚期糖基化终产物通过激活叉头盒O1蛋白（forkhead box O1，Foxo1），抑制IFT80的转录，从而破坏纤毛的装配。遗传学验证表明，Foxo1的缺失可恢复糖尿病小鼠的初级纤毛及骨愈合能力，而IFT80的缺失则阻止了这一救援效果。这些研究共同揭示了糖尿病骨修复障碍中纤毛形成的失调，并提供了Foxo1-IFT80-纤毛轴作为潜在的干预靶点（图2）。

2.2　血管系统中的流体感知与形态调控

在接下来的血管系统中，纤毛主要面对的是血流剪切力输入，但同样通过纤毛这一平台把物理信息转译为基因表达与形态建构结果。初级纤毛是血管系统中“机械-信号转导”的核心枢纽，尤其在血流剪切应力（wall shear stress，WSS）感知与心

内膜垫发育中不可或缺。在小鼠胚胎心内膜垫形成过程中，心内膜细胞表面的纤毛呈现血流依赖的动态分布：高WSS区域纤毛选择性脱落，低WSS区域纤毛持续保留，这种分布直接调控Krüppel样因子4（Krüppel-like factor 4，KLF4）的表达——纤毛保留区KLF4高表达以抑制内皮-间质转化（endothelial-mesenchymal transition，EndoMT），纤毛脱落区KLF4下调以促进EndoMT及心内膜垫细胞化，确保瓣膜正常形成；若纤毛核心组件（如KIF3a）缺失，心内膜细胞无法感知血流信号，会导致KLF4表达失控，阻断EndoMT进程，引发瓣膜发育缺陷[46]。

此外，脉动低剪切应力作为血管血流的重要形式，也通过初级纤毛发挥调控作用。研究提示，脉动性低剪切应力可通过激活纤毛相关信号通路，调节血管内皮细胞的极性与迁移，影响血管重构方向，进一步证实纤毛在“血流类型-血管响应”匹配中的关键作用，为理解血管分支形成、血流动力学平衡提供机制支撑[47]。

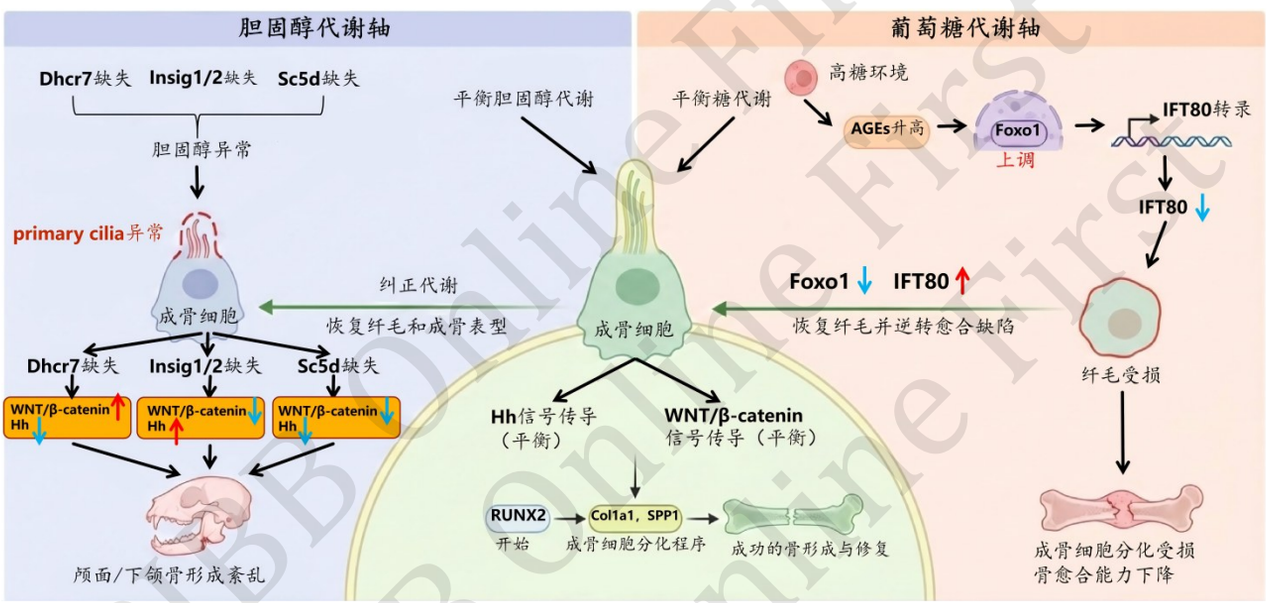


Fig. 2 Unified framework diagram of bone homeostasis and repair

图2　骨稳态和修复的统一框架图

代谢功能障碍（胆固醇/葡萄糖）通过初级纤毛中枢失调Hh/Wnt信号，导致系统性成骨功能衰竭。恢复代谢平衡或纤毛功能具有治疗潜力。Dhcr7：7-脱氢胆固醇还原酶（7-dehydrocholesterol reductase）；Insig1/2：胰岛素诱导基因1和2（insulin-induced gene 1 and 2）；Sc5d：甾醇C5-去饱和酶（sterol C5 desaturase）；AGEs：晚期糖基化终产物（advanced glycation end products）；Foxo1：叉头盒O1蛋白（forkhead box O1）；IFT80：纤毛内转运蛋白80（intraflagellar transport 80）；RUNX2：成骨相关转录因子2（Runt-related transcription factor 2）；Col1a1：Ⅰ型胶原蛋白α1（collagen type I alpha 1）；SPP1：分泌型磷酸蛋白1（secreted phosphoprotein 1）。

2.3　共性与差异性分析

前述研究表明，初级纤毛在骨与血管系统中均承担将力学刺激转化为细胞信号的关键枢纽功能。然而，两者所处的生理环境与信号需求存在显著差异，导致纤毛在不同系统中形成既共享又分化的信号调控模式。为揭示其跨组织功能的逻辑规律，本节从结构依赖性、信号通路导向及调控结果3个层面系统比较初级纤毛在骨与血管系统中的共性与差异性。

2.3.1　共性特征：结构同构与信号整合机制

在骨与血管系统中，初级纤毛均充当细胞外力学刺激向分子信号转化的“信号整合节点”。结构层面上，两类系统的纤毛均具备典型的轴丝结构和过渡区选择性闸门，通过高度组织化的IFT系统维持信号分子（如骨组织的Hh通路组件、血管系统的KLF4调控因子）的定向富集与动态分布。功能层面上，纤毛结构为力学感受器提供物理支撑，其信号整合功能则依赖IFT复合体确保力学输入向化学应答的高保真传递。由此，纤毛在两类系统中共

同实现“机械感知-分子转译-组织稳态”的一体化调控，为骨重建及血管形态维持提供信号基础。这种结构与功能上的同构性，体现了纤毛在不同组织中作为“力学-信号桥梁”的通用生物学逻辑。

2.3.2　差异性特征：信号导向与功能分化

尽管基础结构相似，骨与血管系统在信号通路利用及功能导向上呈现显著差异。

在骨组织中，纤毛主要响应机械牵拉与局部代谢变化，其信号输出以维持组织稳态为主。纤毛信号与胆固醇代谢轴（Dhcr7，Insig1/2）紧密耦合，通过调节纤毛数量或长度平衡Hh/Wnt信号，从而影响成骨分化方向与骨量稳态。因此，骨系统的纤毛信号偏向于“代谢-免疫轴”调控，其生理目标是维持组织稳态与防御平衡。

相比之下，血管系统中的纤毛更侧重流体力学信号的空间识别与形态控制。在心内膜细胞发育中，纤毛感知血流剪切力差异，调控KLF4表达并精准控制EndoMT进程，确保瓣膜形态正常形成；在脉动低剪切应力环境下，纤毛调节内皮极性与迁移方向，参与血管重构与流体稳态维持。值得注意的是，部分纤毛相关蛋白（如IFT88）呈现出非纤毛依赖的功能拓展，例如通过调控内皮细胞行为影响血管新生过程[48]。在疾病模型中，内皮细胞特异性扰动IFT88可促进EndoMT并加重纤维化表型，提示其在血管系统和相关病理中的功能外延[49]。

2.3.3　系统整合意义：结构通用与功能分化的协同框架

总体而言，骨与血管系统通过初级纤毛共同构建“力学信号-分子应答”的跨系统网络：在结构层面上，二者共享同源的纤毛组件与信号传输机制；在功能层面上，纤毛信号的输出方向因组织环境而分化：骨系统以稳态与防御为目标，血管系统以构建与响应为主。

这一“结构通用、功能分化”的纤毛调控格局揭示了初级纤毛在机体不同力学环境下的适配逻辑，也为理解跨组织力学应答的统一原理提供了新的概念框架。

3　纤毛在肾脏系统中的代谢整合与疾病机制

如果说中枢神经纤毛负责“统筹与设定”，那么肾脏上皮纤毛更接近跨系统网络的“末端执行器和反馈传感器”：它位于管腔流体剪切力前沿，将血流动力学与滤过负荷转译为腺苷—磷酸激活的蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase，AMPK）、自噬或噬脂与线粒体代谢等能量程序的持续调整，从而精细控制水盐重吸收与代谢底物利用。这些局部代谢与转运改变又会通过体液量与血压等系统指标反向影响中枢与外周稳态，并在多囊肾等纤毛相关疾病中被放大为进行性病理链条。

3.1　纤毛在流体感知与能量代谢中的作用

3.1.1　纤毛感知剪切力：肾脏代谢稳态的“信号转换器”

肾脏是高耗能器官，肾近端小管上皮细胞（proximal tubule epithelial cells，PTEC）的葡萄糖重吸收、糖异生等耗能过程依赖纤毛介导的代谢调控。生理状态下，PTEC顶端的初级纤毛直接感受肾小管内流体剪切力，通过纤毛依赖的信号通路启动双重代谢调节：一方面，剪切力激活AMPK，增加线粒体质量与氧化磷酸化能力；另一方面，AMPK诱导噬脂，促进脂滴降解并释放脂肪酸，为线粒体β-氧化提供底物，最终生成ATP支持PTEC的耗能过程[50]。单侧输尿管梗阻模型中，流体流动阻断导致纤毛介导的噬脂抑制与脂滴堆积，进一步证实该“剪切力-纤毛-代谢”调控轴的生理必要性[51]。

3.1.2　PI3P合成特异性：纤毛依赖自噬的“通路分工”

磷脂酰肌醇3磷酸（phosphatidylinositol 3-phosphate，PI3P）是纤毛发生与自噬起始的关键分子，其合成具有严格的刺激特异性。II类磷脂酰肌醇3激酶α亚基（phosphatidylinositol 3-kinase class II alpha，PI3KC2α）负责生成剪切力依赖的局部PI3P池，该PI3P池不仅调控纤毛组装，还能招募自噬相关蛋白，启动噬脂过程[52]；而经典的III类磷脂酰肌醇3激酶VPS34（III phosphatidylinositol 3-kinase vacuolar protein sorting 34，III PI3K VPS34）仅参与饥饿诱导的自噬，对剪切力介导的纤毛自噬无影响，确保肾脏自噬响应的精准性[53]。

3.1.3　纤毛对细胞增殖的调控：信号通路的稳态调控轴

初级纤毛通过调控信号通路维持肾脏细胞增殖与分化的平衡。在常染色体显性多囊肾病（autosomal dominant polycystic kidney disease，ADPKD）模型中，多囊肾病蛋白1（polycystic kidney disease 1，*Pkd1*）或多囊肾病蛋白2（polycystic kidney disease 2，*Pkd2*）基因突变导致

纤毛异常伸长，伴随β-catenin、mTOR通路的异常激活，驱动细胞过度增殖[54]，在此背景下，靶向敲除IFT88可缩短异常伸长的纤毛，不仅恢复β-catenin与mTOR通路的稳态，还能抑制细胞过度增殖，减少肾囊肿形成。这种“纤毛长度-信号通路-细胞增殖”的调控轴，揭示了纤毛结构异常在肾脏疾病中的上游驱动作用[55]。

3.2 纤毛异常与囊性肾病

3.2.1 纤毛异常是多囊性肾病（polycystic kidney disease，PKD）的核心病理特征

ADPKD患者肾脏及Pkd1/Pkd2敲除小鼠的肾上皮细胞中，初级纤毛长度显著增加，且纤毛长度与囊肿面积呈正相关，尤其在早期小囊肿中相关性更为显著。而自噬介导的纤毛蛋白选择性降解异常，进一步加剧了肾脏纤毛稳态失衡——正常生理状态下，血清饥饿诱导的自噬可通过NudC结构域蛋白2（nucleolar and spindle-associated protein C，NudCL2）介导中心粒蛋白110（centrosomal protein 110，CP110）降解[56]，或通过NIMA相关激酶9（NIMA-related kinase 9，NEK9）介导肌球蛋白重链9（myosin heavy chain-9，MYH9）清除，维持纤毛正常长度[57]。PKD主要由多囊肾蛋白1（polycystin-1，*PC1*）基因突变导致。在初级纤毛里存在着大量PC1，其承担着将外界环境信号传导至细胞内部的任务，PC1的缺失会导致mTORC1活性增强[58]。纤毛伸长导致其感知与信号传递功能异常：一方面，流体剪切力诱导的噬脂受阻，脂滴在PTEC内大量积累，ATP生成减少，无法支持葡萄糖重吸收等基本功能[51]；另一方面，纤毛依赖的AMPK信号抑制减弱，mTOR通路过度激活，促进细胞异常增殖，加速囊肿扩张[50]。常染色体隐性多囊肾病（autosomal recessive polycystic kidney disease，ARPKD）模型中，PKHD1基因突变同样导致纤毛结构异常，伴随自噬缺陷与肾素-血管紧张素-醛固酮系统的异常激活，进一步验证纤毛异常的致病性[7]。

3.2.2 纤毛异常的节段特异性：肾小球疾病的潜在诱因

具有PDZ（一种蛋白质结构域）结合基序的转录共激活因子（transcriptional co-activator with PDZ-binding motif，TAZ）对纤毛形成的调控具有肾单位节段特异性。在肾小球上皮细胞中，TAZ正向调控纤毛形成，TAZ缺失会导致肾小球囊上皮细胞纤毛减少，引发肾小球囊肿；而在集合管与近端小管中，TAZ对纤毛形成影响微弱。这种节段特异性差异导致不同肾单位区域对纤毛病的易感性不同，其中肾小球对TAZ依赖的纤毛异常更为敏感，成为肾小球囊肿的重要诱因[59]。

3.3 靶向初级纤毛的肾脏疾病治疗前景

3.3.1 调控纤毛长度：ADPKD的“结构干预”策略

通过基因手段调控纤毛长度可有效干预ADPKD进展。在Pkd1或Pkd2敲除小鼠模型中，靶向敲除IFT88可缩短异常伸长的纤毛，显著抑制囊肿形成与生长；且这种效应具有剂量依赖性。机制上，IFT88失活不仅直接缩短纤毛，还能恢复异常激活的β-catenin与mTOR通路，同时改善噬脂与线粒体代谢功能，实现“结构修复-信号矫正-代谢恢复”的多维度干预[55]。除遗传学手段外，天然产物库的小分子例如1-茚酮（1-indanone）在多种ADPKD小鼠及体外囊肿模型中，亦可通过调控纤毛结构实现对ADPKD进程的干预[60]。

3.3.2 肾脏类器官与药物筛选：治疗方案的“转化平台”

诱导多能干细胞衍生的PKD肾脏类器官可自发形成囊肿并重现临床病理特征，移植到免疫缺陷小鼠体内后仍维持囊肿表型，成为疾病机制研究与药物筛选的理想模型。利用该模型筛选发现：二甲双胍通过激活AMPK通路，改善纤毛介导的代谢缺陷，在Pkd1小鼠模型中减缓囊肿进展；过表达自噬相关基因*ATG5*可激活自噬，显著抑制PKD类器官的囊肿形成，证实自噬激活是纤毛功能异常的关键修复策略[7]。

此外，基于类器官模型的高通量筛选还发现，靶向构造蛋白（tectonic，TCTN）复合物的小分子激动剂可通过修复纤毛过渡区，增强多囊肾蛋白2（polycystin-2，PC2）介导的钙信号，进一步抑制囊肿形成，为ADPKD治疗提供新候选药物[61]。这些研究为靶向纤毛的结构修复与信号矫正提供了可转化策略。

4 初级纤毛介导的神经–骨–血管–肾跨系统力学–代谢工作模型

4.1 统一的结构与信号模块

尽管分布于神经、骨、血管和肾脏等不同器官系统，初级纤毛在结构与信号组成上具有高度保守性：具有典型的“9+0”微管结构、依赖IFT复合体的物质转运能力，以及与局部cAMP/Ca^{2+}、Shh途径和代谢与自噬通路的紧密耦联，使其在不同细

胞类型中均可充当高敏感度的信号整合器[62]。现有研究提示，神经元、骨细胞、血管内皮细胞和肾小管上皮中的初级纤毛，虽然所处微环境和主要刺激类型（化学信号或力学信号）各不相同，但均能将短时、局部的输入转译为长期、系统性的代谢与血流动力学调节[63]。基于这一统一的“结构-信号模块”，本文在现有证据基础上，尝试性地将分散于多器官的纤毛作用整合为一个以初级纤毛为核心的跨系统信号整合网络，其中在肾脏系统中“力学-纤毛-代谢”通路较为完整，而在神经、骨与血管系统中则分别呈现以代谢或力学为主的部分轴线。需要指出，本文所谓“跨系统整合”主要指经神经体液与血流动力学变量实现的系统层级耦联，并不必然意味着纤毛信号跨器官直接传递。

4.2　三种代表性跨系统模型

4.2.1　神经-骨

动物实验表明，VMH等区域的神经元初级纤毛参与整合营养、激素和代谢状态，特异性破坏VMH神经元初级纤毛会导致能量代谢紊乱并伴随骨量下降和骨小梁微结构破坏，其机制与交感神经输出增强密切相关，提示VMH纤毛通过自主神经途径协同调控能量与骨骼稳态[64]。虽然这与前文的论述有些矛盾，但不同的实验设计和动物模型可能导致了相反的结果，因此需要进一步的研究来探索这种效应是否依赖于具体的实验条件和操作。且有文章进一步指出，下丘脑中的初级纤毛是整合多种外周代谢信号并调节交感张力的关键结构[21，65]，而骨细胞、成骨细胞及骨内干细胞中的初级纤毛则在机械感觉、骨形成与骨吸收平衡以及骨折修复中发挥核心作用。因此，可以将“下丘脑纤毛-交感神经-骨细胞纤毛”视作一条连续的神经-骨轴：中枢纤毛整合能量与内分泌状态，调节骨骼所暴露的神经和机械负荷环境；骨组织则通过纤毛介导的力学-代谢应答及骨源性因子分泌，将自身状态反馈给中枢代谢与骨量控制网络[66]。

4.2.2　神经-血管

下丘脑和脑干神经元初级纤毛通过调控交感神经张力和多种血管活性因子，重塑外周血管床的张力状态和血流动力学特征。血管内皮细胞的初级纤毛则作为流体剪切力的机械感受器，调控一氧化氮生成、血管舒缩反应和血压水平，其功能异常已被证实与高血压及多种心血管疾病相关[67]。近年的研究进一步将血管纤毛功能障碍与高血压及阿尔茨海默病等脑血管相关疾病联系起来，提出“血管纤毛-血压控制-脑微循环/认知障碍”的病理链条[68]。由此形成的链条可概括为“中枢纤毛-交感/体液输出-血管内皮纤毛-血压与脑灌注”——上游由神经系统初级纤毛设定血流动力学边界条件，下游由血管纤毛将该力学信息转译为血压、脑灌注和神经血管单元稳态的持续作用。

4.2.3　神经-肾

肾小管上皮初级纤毛位于管腔流体的剪切应力前沿，通过多种力敏感通道和下游AMPK、自噬及线粒体代谢通路调控水盐重吸收、电解质平衡和局部能量代谢[69-70]。中枢的初级纤毛在整合代谢和体液信息后，可调控交感神经系统（sympathetic nervous system，SNS）的输出，并通过肾交感神经活性（renal sympathetic nerve activity，RSNA）直接重塑肾血流动力学边界条件[71-72]。

在肾脏效应层面，RSNA升高可引起肾小动脉收缩，增加肾血管阻力、降低肾血流量，并通过改变肾小球毛细血管静水压及有效滤过压影响肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）[72-73]。同时，RSNA还可促进肾素释放并增强肾小管钠水重吸收，从而与系统性血压（blood pressure，BP）的设定形成耦合[72]。在肾小管流体层面，肾血流与GFR的变化会改变进入各节段管腔的血流流速以及单位时间的血流流量，从而改变上皮顶端膜附近的流体剪切力大小。这些力学信号的输入会被肾上皮初级纤毛转译为代谢与转运通路的持续调整信号，最终影响水盐排泄与血压稳态[70]。

4.3　整体网络与疾病意义

为将前述证据从“机制关联”推进到“可检验的干预策略”，本文整合提出初级纤毛介导的跨系统转化路线图（图3）。在该框架中，中枢神经纤毛的地位更偏向于上游的整合与设定器，骨与血管纤毛承担局部力学输入的系统性转译输出（如骨量、血压），肾小管纤毛的作用则更像末端的执行与反馈传感器，通过水盐与代谢排泄调控并形成血压或体液成分的反馈环路。然而，需要强调的是，此处提出的“跨系统整合”并不等同于单一维度的“信号直接传递”。从因果逻辑上看，该网络包含3类互不等价、但在表型上易混淆的路径：

其一，以纤毛为源头的直接通讯。近年研究提示，纤毛膜可发生出芽并释放携带特异性货物的细胞外囊泡，这为纤毛介导的非细胞自主性信号传递提供了结构基础[74-76]。虽然其在局部微环境调控

中的作用已初现端倪，但哺乳动物中是否存在长距离、跨器官的纤毛囊泡运输链路，目前仍缺乏确凿的在体示踪证据。因此，该路径目前应视为一种具备生物学潜力的前沿假设。

其二，基于器官功能互作的继发效应。这是现有临床与模型证据最主要的支持路径。即某一系统（如肾脏）的纤毛功能障碍首先导致该器官生理衰竭（如囊肿形成、代谢缺陷），随后通过经典的病理生理机制——如体液容量改变、毒素堆积、炎症因子释放或矿物质代谢紊乱，对血管、骨骼及神经系统产生级联影响[10]。在此框架下，纤毛是触发器官功能失衡的“上游开关”，而跨系统效应的载体则是循环系统中的代谢与血流动力学变量。

其三，基于同源分子机器的并行缺陷。由于不同系统的细胞共享保守的纤毛组装与运输模块（如IFT复合物），同一基因突变可导致多器官同时出现独立的原发性缺陷[77]。这种“并行发生”是解释综合征型纤毛病多系统表型的关键，它与系统间的直接互作有着本质区别。

综上所述，本文提出的“神经-骨-血管-肾”工作模型，在本质上是一个以“生理性级联调控”为主轴，以“并行分子缺陷”为病理背景的嵌套回路框架。中枢的整合、外周的转译以及肾脏的终端调节，共同通过神经体液与血流动力学变量形成闭环[62-63]。这一框架有助于理解为何单一的纤毛损伤往往演化为复杂的全身性病理谱系。未来研究需借助组织特异性敲除与多器官系统生物学手段，进一步在该网络中剥离“并行缺陷”与“因果传递”的具体贡献，从而为多系统纤毛病的精准干预提供理论依据。

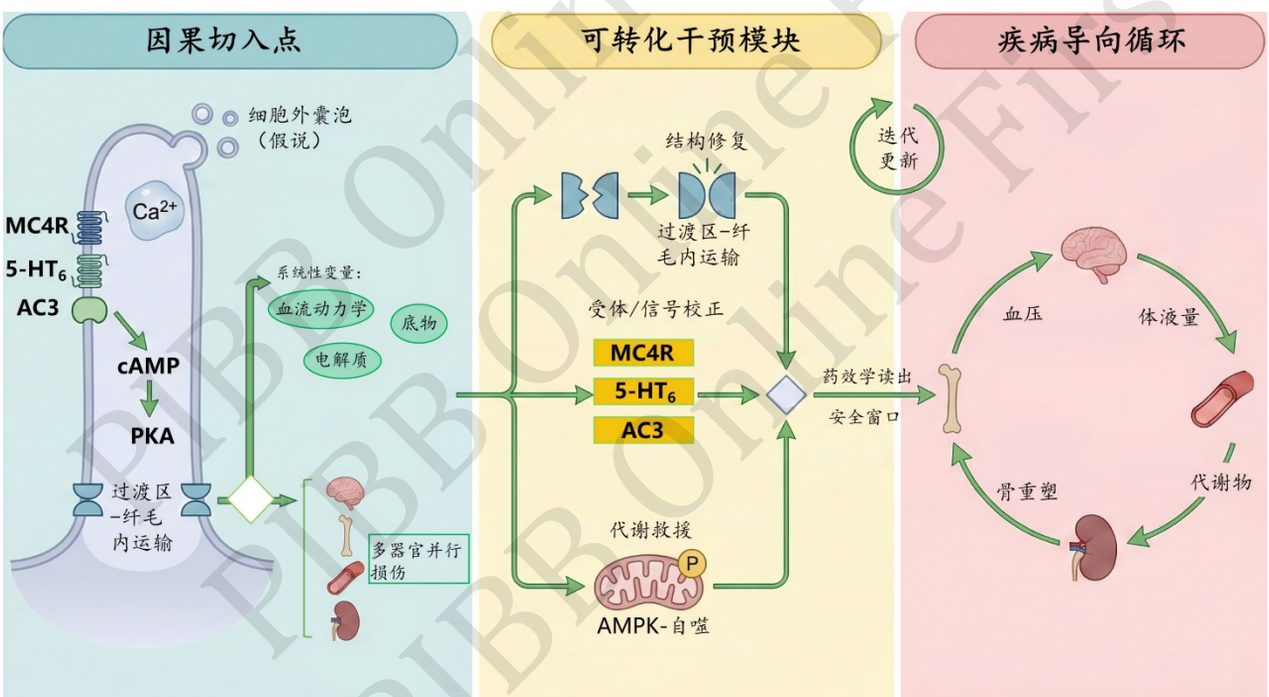


Fig. 3 Causality−to−translation roadmap for cross−system primary cilia

图3　初级纤毛跨系统“因果−干预−疾病”转化路线图

左图为因果切入点：初级纤毛作为局部信号微域，将力学/化学输入转译为Ca^{2+}与cAMP/PKA等读出，并区分细胞外囊泡（假说）、系统性变量介导的继发级联与共享纤毛装配或转运机器导致的并行原发缺陷三类路径。中图为可转化干预模块：结构修复（过渡区-纤毛内转运装置）、受体/信号校正（以MC4R、5-HT6、AC3为例）与代谢救援（AMPK-自噬），并以“药效学读出+安全窗口”作为推进或止步的关键评估节点。右图为疾病导向循环：血压、体液量、代谢物与骨重塑等临床变量构成跨器官循环通路；“迭代更新”表示临床与模型证据回灌以更新因果判定与靶点优先级。MC4R：黑皮质素4受体（melanocortin 4 receptor）；5-HT6：5-羟色胺6型受体（5-hydroxytryptamine Receptor 6）；AC3：腺苷酸环化酶3（adenylate cyclase 3）；cAMP：环磷酸腺苷（3', 5'-cyclic adenosine monophosphate）；PKA：蛋白激酶A（protein kinase A）；AMPK：腺苷一磷酸激活的蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase）。

5　总结与展望

本研究系统揭示了初级纤毛作为多系统核心信号枢纽的关键地位，其在神经、骨骼、血管及肾脏系统中扮演的“结构-功能”一体化角色已得到深入研究。特别是轴-纤毛突触的发现、纤毛动态重塑在发育与代谢中的调控作用（表1），以及纤毛相关蛋白（如IFT88）的多功能特性，极大地拓展了我们对细胞信号转导与器官稳态维持的认知，并为理解一系列纤毛病的病理机制奠定了坚实的理论基础。

同时，本文仍存在若干局限。首先，文献筛选与论述重点主要聚焦神经、骨骼、血管与肾脏系统，对免疫、内分泌、生殖等系统涉及相对有限，难以全面覆盖初级纤毛在全身范围的多样作用。其次，本文描绘的跨系统转化路线图不可避免地依赖于不同物种与不同实验条件下的结果，部分推论仍缺乏统一的量化生物物理指标与人群队列中的直接验证，有待后续进行系统实验与临床研究检验。再者，出于可读性考虑，本文对复杂信号网络与力学-代谢耦合过程进行了必要简化，尚未与多组学、队列数据及计算建模实现更紧密的闭环整合。

未来的相关研究可重点围绕以下几个方面深入推进：第一，在结构－功能层面，系统解析不同器官、不同细胞类型初级纤毛的膜脂组分、受体或通道构成，结合冷冻电镜、超分辨成像和单分子技术，构建“纤毛结构变体－信号谱系－功能表型”的对应关系。第二，在力学－代谢耦合层面，聚焦下丘脑神经元、骨细胞、血管内皮和肾小管上皮等关键细胞群，发展可定量连接剪切力、拉伸应力与纤毛内第二信使动态、能量代谢状态的多维度实验体系。第三，在系统与疾病层面，借助多器官芯片、类器官共培养及体内多组学和空间组学技术，验证初级纤毛跨系统工作模型中的关键节点与因果链条，解析多系统纤毛病中神经功能障碍、骨量异常、血管重构与肾功能损伤的共同规律。第四，在临床转化层面，围绕纤毛长度、密度、特异受体定位及相关信号通路活性，筛选可用于多系统纤毛病早期预警和分型的分子与结构标志物，并探索通过调控纤毛结构组成、重塑纤毛-自噬-代谢轴等策略实现器官或细胞类型特异性干预，为临床防治提供新的手段。鉴于纤毛亚细胞尺度带来的递送障碍，发展面向纤毛内的转运机制的靶向递送与富集策略，将是推动临床转化的关键方向之一。

近年来的研究与观点提示，初级纤毛在各个领域均存在可观的发展前景。其一，有观点指出免疫突触与初级纤毛在中心体极化、受体与信号组件富集以及膜域隔离等方面存在可比性，提示免疫细胞可能采用“纤毛样”的空间组织方式实现信号整合与效应输出[78]。同时，部分纤毛相关蛋白可在不依赖典型纤毛装配的情况下调控NF-κB信号动力学并影响炎症输出，提示其非经典免疫调控功能值得纳入跨系统模型并进一步验证其因果链条[79]。其二，纤毛发生与纤毛信号通路偏移可能参与衰老相关神经功能退化与年龄相关脑疾病进程，为理解器官稳态崩解提供细胞器层机制框架[80]。此外，MC4R阳性神经元初级纤毛随年龄缩短并与代谢下降相关，为年龄相关纤毛病提出了更直接的实验模

表1　纤毛的代谢调控作用

Table 1　metabolic regulation of cilia

系统	初级纤毛的作用	关键机制/信号通路	参考文献
神经系统	将代谢信号与神经递质通路整合	a. 涉及如SSTR3、MC4R等GPCR进行代谢调控 b. Shh信号在神经发生和神经分化中的作用 c. 血清素能轴突-纤毛突触用于神经可塑性	［20，24］
骨-血管系统	感知骨骼形成和血管重塑的机械刺激	a. 通过纤毛传递机械力 b. 影响骨组织中Wnt/β-catenin和Hh信号的胆固醇代谢-血管中的KLF4调控	［45，47］
肾脏系统	介导肾细胞中的剪切应激和代谢平衡	a. 流动诱导剪切应激激活AMPK和脂质生物以调节代谢 b. PI3P生成用于纤毛介导的自噬 c. 纤毛调节囊性疾病中的细胞增殖	［51，56］
跨系统信号整合	作为跨系统信号整合的中央枢纽	a. 纤毛整合机械、化学和代谢信号 b. 连接神经、骨骼和肾脏系统的跨系统信号网络	［63-64］

SSTR3：生长抑素受体3型（somatostatin receptor 3）；MC4R：黑皮质素4型受体（melanocortin 4 receptor）；GPCR：G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptors）；KLF4：Krüppel样因子4（Krüppel-like factor 4）；AMPK：腺苷一磷酸激活的蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase）；PI3P：磷脂酰肌醇3磷酸（phosphatidylinositol-3-phosphate）。

型，也提示可将纤毛结构参数作为衰老性代谢表型的上游变量开展纵向追踪[81]。其三，初级纤毛作为受体与第二信使微域的组织平台，可能决定内分泌刺激的细胞特异性输出。胰岛β细胞中纤毛动力学与钙信号及胰岛素分泌的耦联被进一步强化，提示纤毛可作为代谢病干预的可操作节点[82]。中枢层面，特定GPCR定位于下丘脑神经元纤毛并调控纤毛内刺激性G蛋白α亚基（stimulatory g-protein alpha subunit， Gαs）与cAMP过程，从而影响饱腹信号链路，凸显纤毛内微域信号对行为与代谢表型的决定作用[83]。其四，性激素对生殖道纤毛状态及其下游信号级联的调控，可能影响受精运输、着床窗口及生殖道稳态，为生育力障碍与相关疾病提供新的机制线索[84]。近期也有综述系统整合了生殖生理与生殖相关疾病中的初级纤毛研究进展，为后续寻找纤毛相关共同机制与潜在靶点提供路线图[85]。

参 考 文 献

[1] Singla V, Reiter J F. The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. Science, 2006, **313**(5787): 629-633

[2] Hu Q, Milenkovic L, Jin H, *et al*. A septin diffusion barrier at the base of the primary cilium maintains ciliary membrane protein distribution. Science, 2010, **329**(5990): 436-439

[3] Chih B, Liu P, Chinn Y, *et al*. A ciliopathy complex at the transition zone protects the cilia as a privileged membrane domain. Nat Cell Biol, 2011, **14**(1): 61-72

[4] Nauli S M, Alenghat F J, Luo Y, *et al*. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. Nat Genet, 2003, **33**(2): 129-137

[5] Yan J, Cao J, Pan W, *et al*. Insights into Golgi apparatus and centrosome: implications for ciliogenesis. Mol Biol Rep, 2025, **52**(1): 716

[6] Scarinci N, Perez P L, Cantiello H F, *et al*. Polycystin-2 (TRPP2) regulates primary cilium length in LLC-PK1 renal epithelial cells. Front Physiol, 2022, **13**: 995473

[7] Liu M, Zhang C, Gong X, *et al*. Kidney organoid models reveal cilium-autophagy metabolic axis as a therapeutic target for PKD both *in vitro* and *in vivo*. Cell Stem Cell, 2024, **31**(1): 52-70.e8

[8] Bai Y, Li P, Liu J, *et al*. Renal primary cilia lengthen in the progression of diabetic kidney disease. Front Endocrinol, 2022, **13**: 984452

[9] Ho E K, Stearns T. Hedgehog signaling and the primary cilium: implications for spatial and temporal constraints on signaling. Development, 2021, **148**(9): dev195552

[10] McConnachie D J, Stow J L, Mallett A J. Ciliopathies and the kidney: a review. Am J Kidney Dis, 2021, **77**(3): 410-419

[11] Picon-Galindo E, Latz E, Wachten D. Primary cilia and their effects on immune cell functions and metabolism: a model. Trends Immunol, 2022, **43**(5): 366-378

[12] Ti H, Zhang Z, Yan X, *et al*. Primary cilia as mechanosensors in musculoskeletal homeostasis and disease. Pharmacol Res, 2025, **219**: 107887

[13] Stubbs T, Koemeter-Cox A, Bingman J I, *et al*. Disruption of dopamine receptor 1 localization to primary cilia impairs signaling in striatal neurons. J Neurosci, 2022, **42**(35): 6692-6705

[14] Volos P, Fujise K, Rafiq N M. Roles for primary cilia in synapses and neurological disorders. Trends Cell Biol, 2025, **35**(1): 6-10

[15] Sun Y, Luo Z, Fu Y, *et al*. Primary cilia and inflammatory response: unveiling new mechanisms in osteoarthritis progression. Exp Biol Med (Maywood), 2025, **250**: 10490

[16] Sheu S H, Upadhyayula S, Dupuy V, *et al*. A serotonergic axon-cilium synapse drives nuclear signaling to alter chromatin accessibility. Cell, 2022, **185**(18): 3390-3407.e18

[17] Jurisch-Yaksi N, Wachten D, Gopalakrishnan J. The neuronal cilium - a highly diverse and dynamic organelle involved in sensory detection and neuromodulation. Trends Neurosci, 2024, **47**(5): 383-394

[18] Ran J, Li H, Zhang Y, *et al*. A non-mitotic role for Eg5 in regulating cilium formation and sonic hedgehog signaling. Sci Bull, 2021, **66**(16): 1620-1623

[19] Toro-Tapia G, Das R M. Primary cilium remodeling mediates a cell signaling switch in differentiating neurons. Sci Adv, 2020, **6**(21): eabb0601

[20] Wang Y, Bernard A, Comblain F, *et al*. Melanocortin 4 receptor signals at the neuronal primary cilium to control food intake and body weight. J Clin Invest, 2021, **131**(9): e142064

[21] Yang D J, Hong J, Kim K W. Hypothalamic primary cilium: a hub for metabolic homeostasis. Exp Mol Med, 2021, **53**(7): 1109-1115

[22] Atkins M, Wurmser M, Darmon M, *et al*. CXCL12 targets the primary cilium cAMP/cGMP ratio to regulate cell polarity during migration. Nat Commun, 2023, **14**(1): 8003

[23] Paillard T, Allam A, Doulazmi M, *et al*. GPR161 mechanosensitivity at the primary cilium drives neuronal saltatory migration. Sci Adv, 2025, **11**(31): eadx3846

[24] Stoufflet J, Chaulet M, Doulazmi M, *et al*. Primary cilium-dependent cAMP/PKA signaling at the centrosome regulates neuronal migration. Sci Adv, 2020, **6**(36): eaba3992

[25] Macarelli V, Leventea E, Merkle F T. Regulation of the length of neuronal primary cilia and its potential effects on signalling. Trends Cell Biol, 2023, **33**(11): 979-990

[26] Tu H Q, Li S, Xu Y L, *et al*. Rhythmic cilia changes support SCN neuron coherence in circadian clock. Science, 2023, **380**(6648): 972-979

[27] Monfared R V, Abdelkarim S, Derdeyn P, *et al*. Cilia in the brain display region-dependent oscillations of length and orientation. PLoS Biol, 2025, **23**(7): e3003197

[28] Ran J, Guo G, Zhang S, *et al*. KIF11 UFMylation maintains photoreceptor cilium integrity and retinal homeostasis. Adv Sci

(Weinh), 2024, **11**(25): e2400569

[29] Khan K, Tavares E, Bishara K, *et al*. CEP76 impairment at the centrosome-cilium interface contributes to a spectrum of ciliopathies. Sci Adv, 2025, **11**(42): eadw3717

[30] de Decker M, Zelina P, Moens T G, *et al*. C21ORF2 mutations point towards primary cilia dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. Brain, 2025, **148**(3): 803-816

[31] Tian Z, Zhang Y, Xu J, *et al*. Primary cilia in Parkinson's disease: summative roles in signaling pathways, genes, defective mitochondrial function, and substantia nigra dopaminergic neurons. Front Aging Neurosci, 2024, **16**: 1451655

[32] Bae J E, Kang G M, Min S H, *et al*. Primary cilia mediate mitochondrial stress responses to promote dopamine neuron survival in a Parkinson's disease model. Cell Death Dis, 2019, **10**(12): 952

[33] Dhekne H S, Yanatori I, Gomez R C, *et al*. A pathway for Parkinson's disease LRRK2 kinase to block primary cilia and Sonic hedgehog signaling in the brain. eLife, 2018, **7**: e40202

[34] Khan S S, Sobu Y, Dhekne H S, *et al*. Pathogenic LRRK2 control of primary cilia and Hedgehog signaling in neurons and astrocytes of mouse brain. eLife, 2021, **10**: e67900

[35] Lin Y E, Jaimon E, Tonelli F, *et al*. Pathogenic *LRRK2* mutations cause loss of primary cilia and Neurturin in striatal parvalbumin interneurons. Life Sci Alliance, 2025, **8**(1): e202402922

[36] Glantz L A, Lewis D A. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 2000, **57**(1): 65-73

[37] Berdenis van Berlekom A, Muflihah C H, Snijders G J L J, *et al*. Synapse pathology in schizophrenia: a meta-analysis of postsynaptic elements in postmortem brain studies. Schizophr Bull, 2020, **46**(2): 374-386

[38] Aryal S, Bonanno K, Song B, *et al*. Deep proteomics identifies shared molecular pathway alterations in synapses of patients with schizophrenia and bipolar disorder and mouse model. Cell Rep, 2023, **42**(5): 112497

[39] Marley A, von Zastrow M. DISC1 regulates primary cilia that display specific dopamine receptors. PLoS One, 2010, **5**(5): e10902

[40] Monroe T O, Garrett M E, Kousi M, *et al*. PCM1 is necessary for focal ciliary integrity and is a candidate for severe schizophrenia. Nat Commun, 2020, **11**(1): 5903

[41] Alhassen W, Chen S, Vawter M, *et al*. Patterns of cilia gene dysregulations in major psychiatric disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, **109**: 110255

[42] Suzuki A, Ogata K, Yoshioka H, *et al*. Disruption of *Dhcr7* and *Insig1/2* in cholesterol metabolism causes defects in bone formation and homeostasis through primary cilium formation. Bone Res, 2020, **8**: 1

[43] Iwaya C, Suzuki A, Iwata J. Loss of Sc5d results in micrognathia due to a failure in osteoblast differentiation. J Adv Res, 2024, 65: 153-165

[44] Chinipardaz Z, Liu M, Graves D, *et al*. Diabetes impairs fracture healing through disruption of cilia formation in osteoblasts. Bone, 2021, **153**: 116176

[45] Chinipardaz Z, Yuan G, Liu M, *et al*. Diabetes impairs fracture healing through Foxo1 mediated disruption of ciliogenesis. Cell Death Discov, 2023, **9**(1): 299

[46] Berg K, Gorham J, Lundt F, *et al*. Endocardial primary cilia and blood flow regulate EndoMT during endocardial cushion development. Nat Cardiovasc Res, 2025, **4**(9): 1114-1134

[47] Hou Y, Screen H R C, Knight M M. Pulsatile low shear stress increases susceptibility to endothelial inflammation *via* upregulation of IFT and activation of YAP. APL Bioeng, 2025, **9**(2): 026122

[48] Yang Y, Chen M, Li J, *et al*. A cilium-independent role for intraflagellar transport 88 in regulating angiogenesis. Sci Bull, 2021, **66**(7): 727-739

[49] Singh S, Adam M, Matkar P N, *et al*. Endothelial-specific loss of IFT88 promotes endothelial-to-mesenchymal transition and exacerbates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Sci Rep, 2020, **10**(1): 4466

[50] Miceli C, Roccio F, Penalva-Mousset L, *et al*. Fluid flow-induced shear stress controls the metabolism of proximal tubule kidney epithelial cells through primary cilium-dependent lipophagy and mitochondria biogenesis. Autophagy, 2020, **16**(12): 2287-2288

[51] Miceli C, Roccio F, Penalva-Mousset L, *et al*. The primary cilium and lipophagy translate mechanical forces to direct metabolic adaptation of kidney epithelial cells. Nat Cell Biol, 2020, **22**(9): 1091-1102

[52] Boukhalfa A, Nascimbeni A C, Ramel D, *et al*. PI3KC2α -dependent and VPS34-independent generation of PI_3P controls primary cilium-mediated autophagy in response to shear stress. Nat Commun, 2020, **11**(1): 294

[53] Boukhalfa A, Nascimbeni A C, Dupont N, *et al*. Primary cilium-dependent autophagy drafts PIK3C2A to generate PtdIns3P in response to shear stress. Autophagy, 2020, **16**(6): 1143-1144

[54] Margaria J P, Campa C C, de Santis M C, *et al*. The PI3K/Akt/mTOR pathway in polycystic kidney disease: a complex interaction with polycystins and primary cilium. Cell Signal, 2020, **66**: 109468

[55] Shao L, El-Jouni W, Kong F, *et al*. Genetic reduction of cilium length by targeting intraflagellar transport 88 protein impedes kidney and liver cyst formation in mouse models of autosomal polycystic kidney disease. Kidney Int, 2020, **98**(5): 1225-1241

[56] Liu M, Zhang W, Li M, *et al*. NudCL2 is an autophagy receptor that mediates selective autophagic degradation of CP110 at mother centrioles to promote ciliogenesis. Cell Res, 2021, **31**(11): 1199-1211

[57] Yamamoto Y, Chino H, Tsukamoto S, *et al*. NEK9 regulates primary cilia formation by acting as a selective autophagy adaptor for MYH9/myosin IIA. Nat Commun, 2021, **12**(1): 3292

[58] 胡昊良, 汪锦, 刘佳妍, 等. 纤毛生成与自噬的分子机制探究及疾病治疗前景. 中国药理学通报, 2025, **41**(4): 631-637
Hu H L, Wang J, Liu J Y, *et al*. Chin Pharmacol Bull, 2025, **41**(4):

631-637

[59] Jun J H, Lee E J, Park M, *et al*. Reduced expression of TAZ inhibits primary cilium formation in renal glomeruli. Exp Mol Med, 2022, **54**(2): 169-179

[60] Li X W, Ran J H, Zhou H, *et al*. 1-Indanone retards cyst development in ADPKD mouse model by stabilizing tubulin and down-regulating anterograde transport of cilia. Acta Pharmacol Sin, 2023, **44**(2): 406-420

[61] Truong H M, Cruz-Colón K O, Martínez-Márquez J Y, *et al*. The tectonic complex regulates membrane protein composition in the photoreceptor cilium. Nat Commun, 2023, **14**(1): 5671

[62] Silva D F, Cavadas C. Primary cilia shape hallmarks of health and aging. Trends Mol Med, 2023, **29**(7): 567-579

[63] Corbeil D, Thamm K, Karbanová J, *et al*. The primary cilium as a multifunctional organelle: emerging roles and unanswered questions. Cell Commun Signal, 2025, **23**(1): 406

[64] Sun J S, Yang D J, Kinyua A W, *et al*. Ventromedial hypothalamic primary cilia control energy and skeletal homeostasis. J Clin Invest, 2021, **131**(1): e138107

[65] Wu Y, Zhou J, Yang Y. Peripheral and central control of obesity by primary cilia. J Genet Genomics, 2023, **50**(5): 295-304

[66] Lian F, Li H, Ma Y, *et al*. Recent advances in primary cilia in bone metabolism. Front Endocrinol, 2023, **14**: 1259650

[67] Nauli S M, Jin X, Hierck B P. The mechanosensory role of primary cilia in vascular hypertension. Int J Vasc Med, 2011, **2011**: 376281

[68] Forero K, Messer W S, Aboualaiwi W. Vascular primary cilia in the pathogenesis of hypertension and Alzheimer's disease. Alzheimers Dement, 2022, **18**(S3): e060559

[69] Bai Y, Wei C, Li P, *et al*. Primary cilium in kidney development, function and disease. Front Endocrinol, 2022, **13**: 952055

[70] Verschuren E H J, Castenmiller C, Peters D J M, *et al*. Sensing of tubular flow and renal electrolyte transport. Nat Rev Nephrol, 2020, **16**(6): 337-351

[71] Savić B, Murphy D, Japundžić - Žigon N. The paraventricular nucleus of the hypothalamus in control of blood pressure and blood pressure variability. Front Physiol, 2022, **13**: 858941

[72] Evans L C, Dayton A, Osborn J W. Renal nerves in physiology, pathophysiology and interoception. Nat Rev Nephrol, 2025, **21**(1): 57-69

[73] Kuang S Y, Ahmetaj B, Qu X. Fundamental equations and hypotheses governing glomerular hemodynamics. Front Physiol, 2024, **15**: 1440627

[74] Ojeda Naharros I, Nachury M V. Shedding of ciliary vesicles at a glance. J Cell Sci, 2022, **135**(19): jcs246553

[75] Mohieldin A M, Pala R, Beuttler R, *et al*. Ciliary extracellular vesicles are distinct from the cytosolic extracellular vesicles. J Extracell Vesicles, 2021, **10**(6): e12086

[76] Luxmi R, King S M. Cilia-derived vesicles: an ancient route for intercellular communication. Semin Cell Dev Biol, 2022, 129: 82-92

[77] Mill P, Christensen S T, Pedersen L B. Primary cilia as dynamic and diverse signalling hubs in development and disease. Nat Rev Genet, 2023, **24**(7): 421-441

[78] Douanne T, Stinchcombe J C, Griffiths G M. Teasing out function from morphology: similarities between primary cilia and immune synapses. J Cell Biol, 2021, **220**(6): e202102089

[79] Fie M M, Koneva L, Collins I, *et al*. Ciliary proteins specify the cell inflammatory response by tuning NFκB signalling, independently of primary cilia. J Cell Sci, 2020, **133**(13): jcs239871

[80] Ma R, Kutchy N A, Chen L, *et al*. Primary cilia and ciliary signaling pathways in aging and age-related brain disorders. Neurobiol Dis, 2022, **163**: 105607

[81] Oya M, Miyasaka Y, Nakamura Y, *et al*. Age-related ciliopathy: obesogenic shortening of melanocortin-4 receptor-bearing neuronal primary cilia. Cell Metab, 2024, **36**(5): 1044-1058.e10

[82] Cho J H, Li Z A, Zhu L, *et al*. Islet primary cilia motility controls insulin secretion. Sci Adv, 2022, **8**(38): eabq8486

[83] Xun Y, Jiang Y, Xu B, *et al*. GPR45 modulates $G\alpha_s$ at primary cilia of the paraventricular hypothalamus to control food intake. Science, 2025, **388**(6751): eadp3989

[84] Hunter M I, Thies K M, Winuthayanon W. Hormonal regulation of cilia in the female reproductive tract. Curr Opin Endocr Metab Res, 2024, **34**: 100503

[85] Long X, Chen L, Xiao X, *et al*. Structure, function, and research progress of primary cilia in reproductive physiology and reproductive diseases. Front Cell Dev Biol, 2024, **12**: 1418928

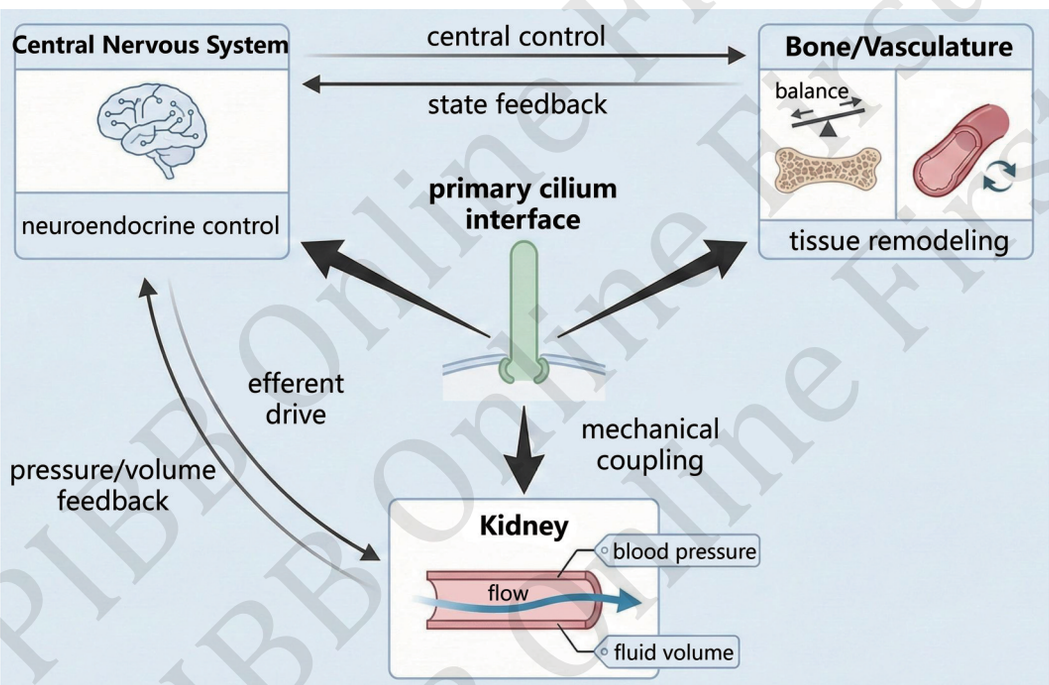
Primary Cilium–mediated Mechano–metabolic Coupling: Cross–system Homeostatic Regulation of The Nervous, Bone, Vascular, and Renal Systems*

DUAN Liang-Chen[1)**], HU Hao-Liang[2)**], WANG Shu-Zhi[1)], YAN Jia-Long[1)***], CHEN Lin-Xi[1)***]

([1)]*School of Pharmacy, University of South China, Hengyang* 421001, China;

[2)]*School of Medicine, Hunan University of Arts and Science, Changde* 415000, China)

Graphical abstract



Abstract　Primary cilia—those solitary, microtubule-based projections extending from the surface of most eukaryotic cells—are increasingly recognized not merely as cellular appendages, but as sophisticated signaling hubs. By compartmentalizing specific receptors (*e.g.*, GPCRs) and effectors within a microdomain guarded by the transition zone, these organelles function effectively as high-gain sensors capable of integrating mechanical stimuli with metabolic cues. In this review, we examine the pivotal role of primary cilia across the nervous, bone-vascular, and renal landscapes, arguing for a unified "mechano-metabolic coupling" framework. Here, conserved ciliary modules are not static; rather, they are differentially deployed to uphold systemic homeostasis. Within the central nervous system, we position primary cilia as upstream integrators. We highlight how hypothalamic neuronal cilia concentrate metabolic receptors, such as the melanocortin 4 receptor (MC4R), to interpret energy status. Moreover, the recent identification of serotonergic "axon-cilium synapses" points to a direct mode of neurotransmission, wherein 5-HT6 receptors drive nuclear signaling and chromatin accessibility to rapidly modulate gene expression. Through these mechanisms, central cilia modulate sympathetic tone and neuroendocrine output, effectively establishing the mechanical and metabolic "boundary conditions" under which peripheral organs operate. Dysfunction in these central hubs is linked to obesity and neurodevelopmental

disorders, including Bardet-Biedl syndrome. In peripheral tissues, cilia serve as versatile mechanotransducers that convert physical forces into biochemical responses. Regarding the bone-vascular system, we discuss the translation of mechanical loads and fluid shear stress into structural remodeling. In osteoblasts, specifically, ciliary integrity is intrinsically linked to cholesterol and glucose metabolism, fine-tuning the balance between Hedgehog and Wnt/β-catenin signaling to govern osteogenesis and bone repair. A similar dynamic exists in the vasculature, where endothelial cilia sense shear stress to modulate KLF4 expression and endothelial-to-mesenchymal transition—processes critical for valvulogenesis and vascular remodeling. Meanwhile, in the kidney, tubular cilia act as terminal effectors within a "shear-cilia-metabolism" axis. Here, fluid shear stress engages ciliary signaling to trigger AMPK-mediated lipophagy and mitochondrial biogenesis, thereby securing the ATP supply required for solute transport. Notably, dysregulation of this axis leads to metabolic reprogramming and aberrant proliferation, acting as a hallmark driver of cystogenesis in polycystic kidney disease (PKD). Crucially, this review attempts to dissect the often-conflated logic of cross-system integration by distinguishing 3 non-equivalent pathways: direct communication *via* ciliary extracellular vesicles, though this remains largely hypothetical in long-range signaling; "physiology-mediated cascades", where ciliary dysfunction in a single organ—such as the kidney—precipitates systemic pathology through hemodynamic and metabolic shifts (*e.g.*, altered blood pressure, fluid volume, or uremic toxins); and "parallel molecular defects", where shared genetic mutations in ubiquitous components like the IFT machinery cause simultaneous, independent failures across multiple organ systems. Building on these distinctions, we propose a nested-loop model that links central set-points with peripheral feedback *via* physiological variables. Furthermore, we construct a "causality-to-translation" roadmap that pinpoints structural repair (*e.g.*, targeting IFT assembly) and metabolic rescue (*e.g.*, AMPK activation or autophagy induction) as promising therapeutic avenues. Ultimately, this framework provides a theoretical basis for deciphering the shared pathological mechanisms of multisystem ciliopathies, offering a strategic guide for the development of targeted interventions that go beyond symptomatic treatment.

Key words primary cilia, mechanical stress, neuro-metabolic axis, pathology of cilia, cross-system network
DOI：10.3724/j.pibb.2025.0573 **CSTR**：32369.14.pibb.20250573

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82404623, 82304495), the Natural Science Foundation of Hunan Province (2022JJ40407, 2024JJ4031), and Chenzhou National Sustainable Development Agenda Innovation Demonstration Areas Construction Provincial Special Funding (2023sfq05).

** These authors contributed equally to this work
*** Corresponding author.
YAN Jia-Long. Tel：86-18216050745，E-mail：760558231@qq.com
CHEN Lin-Xi. Tel：86-15874719852，E-mail：1995001765@usc.edu.cn

Received：December 30，2025 Accepted：February 3，2026