

DOI: 10.13376/j.cbls/2024177

文章编号: 1004-0374(2024)12-1485-08

神经细胞初级纤毛在精神疾病中作用的研究进展

胡霖霖¹, 张 蕊^{2*}

(1 浙江中医药大学附属杭州市中医院临床心理科, 杭州 310007;

2 浙江中医药大学药学院, 临床中药学研究所, 杭州 310053)

摘 要: 初级纤毛是存在于大多数哺乳动物细胞表面的微管结构细胞器, 主要由基体、轴丝、纤毛膜及纤毛基质构成。作为细胞的重要信号转导装置, 神经细胞初级纤毛参与调控神经发育、神经元活动、感官功能和生物节律等生理过程, 与多种精神疾病的发病密切相关。本文总结了神经细胞初级纤毛的多种生理功能, 特别强调其在成熟神经系统中的调控作用, 讨论了初级纤毛在睡眠障碍、精神分裂症、孤独症谱系障碍、焦虑障碍及抑郁障碍等精神疾病中的作用。这为理解精神疾病的病理生理机制提供了新的视角, 有望为精神疾病的预防、诊断和治疗提供新的思路和方法。

关键词: 初级纤毛; 神经系统; 精神疾病; 研究进展

中图分类号: Q256; R749 **文献标志码:** A

Research progress on the role of primary cilia in psychiatric disorders

HU Lin-Lin¹, ZHANG Xin^{2*}

(1 Department of Clinical Psychology, Hangzhou TCM Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University,

Hangzhou 310007, China; 2 Institute of Clinical Chinese Materia Medica, School of Pharmaceutical

Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

Abstract: Primary cilia (PC) are microtubule-based organelles present on the surface of most mammalian cells, primarily composed of the basal body, axoneme, ciliary membrane, and ciliary matrix. As crucial cellular signaling devices, PC in neural cells participate in regulating various physiological processes, including neural development, neuronal activity, sensory functions, and biological rhythm, and are closely associated with the pathogenesis of several psychiatric disorders. This article reviews the diverse physiological functions of PC in neural cells, particularly emphasizing their regulatory roles in the mature nervous system. It discusses the involvement of PC in the pathophysiology of sleep disorders, schizophrenia, autism spectrum disorders, anxiety disorder and depression disorder. This review provides new insights into the pathophysiological mechanisms of psychiatric disorders and holds promise for new approaches to the prevention, diagnosis, and treatment of these conditions.

Key words: primary cilia (PC); nervous system; psychiatric disorders; research progress

初级纤毛 (primary cilia, PC) 是存在于大多数哺乳动物细胞表面的微管结构细胞器, 作为细胞关键的信号转导装置, 能够感知并响应局部细胞外环境的变化, 以调控神经发育^[1]、神经元迁移^[2]、昼夜节律^[3]等多种生理过程。在细胞通信和信号转导过程中, PC 发挥着核心作用^[4]。尤其在神经系统中, PC 不仅参与神经元的发育和功能调控, 还通过调节神经递质的释放和响应, 维持神经网络的稳定和协调^[5]。PC 的结构和功能异常可能会引发一系列

神经系统缺陷和发育障碍, 包括认知缺陷、运动失调和感觉异常等^[6]。随着研究的深入, PC 与精神疾病之间的关联逐渐显现。在睡眠障碍、精神分裂症 (schizophrenia, SCZ)、孤独症谱系障碍 (autism

收稿日期: 2024-06-13; 修回日期: 2024-08-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(82205000); 浙江省中医药科技计划项目(2022ZB246, 2023ZL361)

*通信作者: E-mail: drjanson@126.com; Tel: 0571-61768177

spectrum disorder, ASD) 等精神疾病中, 纤毛相关基因的表达和功能异常被频繁报道^[7-8]。本文重点论述神经细胞 PC 的生理功能及其在精神疾病中作用的研究进展, 以期对精神疾病的病理生理认识及治疗提供新的思路。

1 初级纤毛的形态结构

纤毛是一种突出于细胞表面的“天线”样特化结构, 由基体、轴丝、纤毛膜及纤毛基质构成, 分为运动纤毛和 PC 两类^[9]。PC 的轴丝由 9 个微管二联体围绕成环, 组成“9+0”结构^[10-11]; 运动纤毛的轴丝由 9 个微管二联体环绕一对中央微管组成“9+2”结构^[12]。其中, 基体由中心体转变而来, 轴丝从基体向外延伸, 组装形成 PC, 该过程涉及各种激酶和其他调控蛋白的作用^[13-14]。基体和纤毛之间存在纤毛过渡区 (transition zone, TZ), 包含特殊的门控结构, 与过渡纤维一起控制纤毛蛋白的进出, 使其虽与细胞直接相连, 但却是一个相对独立的细胞器^[15]。与此同时, 纤毛的组成和功能也受到主动转运机制的调节, 主要包括纤毛内运输系统和囊泡运输途径^[16]。前者主要依靠纤毛内转运蛋白 (intra-flagellar transport, IFT) 介导蛋白质分子等货物在轴丝微管的双向转运, 分为逆向转运的复合物 A (IFT-A) 和正向转运的复合物 B (IFT-B)^[17]。IFT-B 结合驱动蛋白-2 将货物从纤毛基底处转运到顶端, 促进轴丝的延伸; IFT-A 与动力蛋白结合将货物从纤毛顶端转运到纤毛基底处, 促进 IFT 重建, 保证 IFT 的循环转运^[18]。在膜蛋白进入纤毛过程中, IFT-A 复合物与微管蛋白结合, 调节多种膜蛋白的纤毛定位^[19-21]。BBSome 蛋白复合物是纤毛信号蛋白货物与 IFT 的货物适配器, 与 GTP 酶和各种泛素化的跨膜货物结合, 包括 G 蛋白偶联受体 (G-protein coupled receptors, GPCRs)、生长抑素受体 3 (somatostatin receptor 3, SSTR3), 促进它们从纤毛中移出。此外, 纤毛膜还可通过出芽方式释放胞外囊泡, 其携带特异的酶和受体, 从而调节纤毛的生物发生和信号传递, 使纤毛不仅可以作为细胞的信号接收器感受外界刺激, 而且可以作为细胞的信号塔向外释放传递信号^[22-23], 调节神经发育、神经元活动和昼夜节律等生理过程 (图 1)。

2 神经细胞初级纤毛的生理功能

2.1 神经发育

PC 在神经发育中的关键作用得到了广泛研究

并证实, 其信号转导的失调可能导致多种神经发育障碍。在皮质发育过程中, 放射状胶质细胞 (radial glial cells, RGCs) 在中枢神经元有序迁移时充当支架, PC 是初始支架形成的关键细胞器, 该过程受 ADP-核糖基化样因子 13b (ADP-ribosylation factor-like 13b, Arl13b) 的调控。Arl13b 是一种富集于 PC 中的小分子 GTP 酶, 其突变小鼠表现出纤毛缺陷, 显示出放射状胶质细胞支架顶端和基底极性的显著反转, 导致皮质发育障碍和孤独症样表现^[24]。为探讨纤毛在发育过程中的时空特异性, 研究者在特定的时空域中对纤毛基因驱动蛋白家族成员 3a (kinesin family member 3A, *Kif3a*)、IFT88 和四聚体多肽蛋白 21B (tetraatricopeptide repeat domain 21B, *Ttc21b*) 进行了条件性敲除, 证实纤毛信号在早期胚胎的多个特定时空域对前脑发育至关重要。不同纤毛基因敲除在不同时间点和时空域展现出显著不同的表型^[25]。例如, 在发育早期, Foxg1-Cre 驱动的 IFT88 缺失导致大脑体积增大; 然而, 当在发育后期由 Emx1-Cre 驱动删除 IFT88 时, 大脑体积并无显著变化^[25]。其他研究表明, 尽管纤毛依赖的刺猬 (Hedgehog, Hh) 信号对祖细胞增殖有重要影响, 但在小鼠胚胎发育的早期 (第 10.5 天) 和晚期 (第 13.5 天), 敲除 IFT88 或 *Kif3a* 对大多数祖细胞增殖几乎没有影响^[26]。此外, 不同纤毛基因突变的小鼠表现出不同的表型, 如视网膜色素变性 GTP 酶调节因子相互作用蛋白 1 (retinitis pigmentosa GTPase regulator-interacting protein 1-like, *Rpgrip1l*) 被认为是秀丽隐杆线虫 TZ 蛋白组装的关键装置, 具有调控蛋白定位、促进纤毛生长的作用^[27], 而肌醇多磷酸-5-磷酸酶 (inositol polyphosphate-5-phosphatase E, *INPP5E*) 负责稳定纤毛的结构和长度^[28]; 在 *Rpgrip1l* 突变体中, 皮层神经发生的启动被延迟, 但在发育后期得到了补偿^[29], 而在 *INPP5E* 突变体中, 通过恢复 Gli 家族锌指结构 3 抑制因子可以挽救神经发生的缺陷^[30]。PC 通过调控细胞周期动力学来控制神经祖细胞 (neural progenitor cells, NPCs) 的对称和非对称分裂^[31]。在早期阶段, NPCs 通过对称分裂扩大神经干细胞池; 在神经发生过程中, 大多数 RGCs 通过非对称分裂生成神经元^[32-33]。在非对称分裂过程中, 部分纤毛膜被保留并附着在母中心粒上, 使得继承母中心粒的子细胞能够保留祖细胞的潜能^[34]。中心体 P4.1 相关蛋白 (centrosomal P4.1-associated protein, CPAP) 是一种负调节纤毛长度的因子, 与中心体生物发生有关, CPAP 的突变会导致纤毛异常

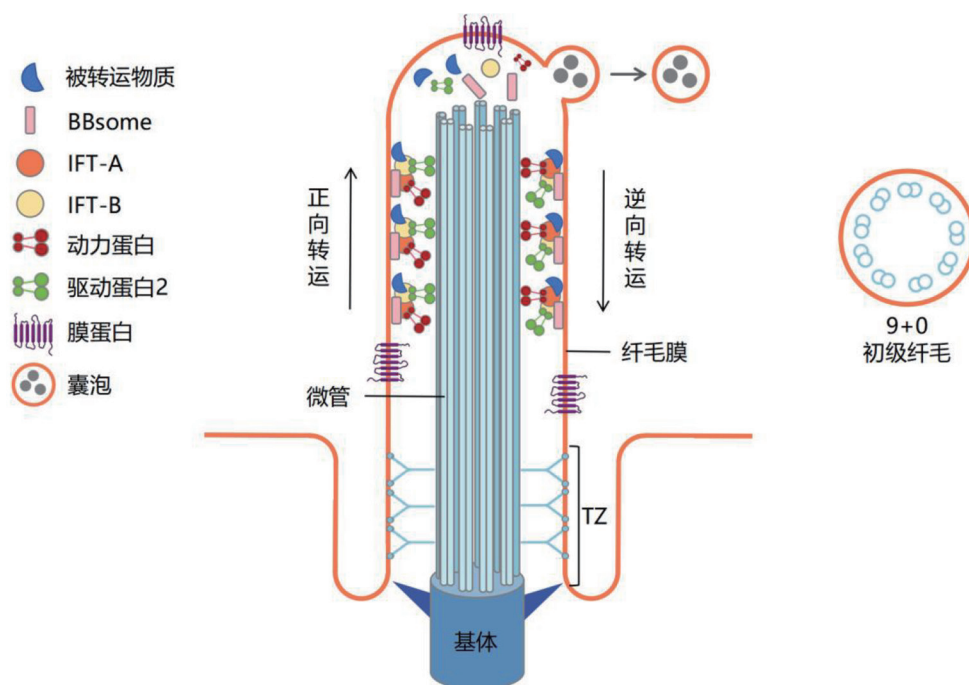


图1 初级纤毛结构示意图

脱落, 延长 G_1/S 期, 从而抑制 NPCs 的增殖并提高凋亡率^[35-36]。其他研究也表明, CPAP 的条件敲除会诱导单极纺锤体放射状胶质祖细胞的形成并继发严重细胞凋亡, 破坏胚胎脑发育^[37]。这些研究表明, PC 在神经发育中具有复杂且关键的作用, 通过细胞周期控制、信号转导和组织极性调控, PC 展示了多样化的功能。这些发现为进一步深入研究 PC 在神经发育中的作用提供了丰富的方向。

2.2 神经元活动

PC 在神经元活动中的重要性日益受到关注, 其在多个层面上调控神经元的功能和行为。在兴奋性皮质神经元中, PC 的神经肽受体 SSTR3 作用位点可以被 SSTR3 拮抗剂和激动剂调节, 表明纤毛依赖的神经肽能信号在调节突触活动和神经元兴奋性方面具有重要作用^[38]。此外, PC 通过增强 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进突触连接的形成和稳定, 这对成人神经元的突触整合至关重要^[39]。在神经元迁移过程中, PC 也起着关键作用。该过程涉及神经元从生成部位向整合部位的移动, PC 通过调节环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 信号通路, 影响迁移神经元的节律性细胞外暴露和中心体动力学。将 PC 消融后, 神经元的迁移速度和核分裂频率均有所降低^[2]。虽然传统观点认为神经元之间的通信主要通过化学突触实现, 但

研究揭示了一种新的突触结构——轴突-纤毛突触, 并已证实脑干 5-羟色胺能 (serotonin, 5-HT) 轴突与海马 CA1 锥体神经元 PC 之间的这一突触结构, 受轴突释放的 5-HT 激活后, 可以启动 $G_{aq}/11$ -RhoA 通路, 调节核肌动蛋白, 从而增加组蛋白乙酰化和染色质可及性。作为一种靠近细胞核的信号装置, 轴突-纤毛突触通过短路神经传递来改变突触后神经元的表观遗传状态^[40]。此外, PC 也是大脑皮质突触子集的固有组成部分, 其大小、形状和微管轴丝的结构因细胞类型的不同而有所变化。这种结构多样性可能影响其信号转导能力, 并赋予每个神经元或神经胶质细胞独特的功能标签, 从而调节局部神经回路的活动和稳态^[5]。因此, PC 通过以上多种机制, 在神经系统中发挥着多层次的调控作用, 确保神经元功能和神经回路的正常运作。

2.3 感官功能

PC 在感官系统中起着至关重要的作用。在视网膜中, PC 通过调控光感受器, 如视紫红质, 感知光信号并将其传递至神经系统。光感受器的外段被视为特化的初级纤毛, 专门用于光感知, 并利用与 PC 相似的分子机制来构建和维护其结构。在光感受器的极化和蛋白质定位中, PC 发挥了关键作用^[41]。例如, Meckelin 蛋白在视网膜纤毛功能中

的重要性已被证实, 缺失该蛋白会导致视网膜退化和光转导蛋白的错误定位^[42]。此外, PC 对眼压也有感知作用, 其中小梁网细胞的 PC 与眼睛压力变化的感知密切相关^[43]。在听觉系统中, 耳蜗毛细胞的上表面有由单根动纤毛 (kinocilium) 和多根静纤毛 (stereocilia) 组成的纤毛束。其中, 动纤毛是以微管为骨架的 PC, 负责调控纤毛束的极性与排列。动纤毛在听觉形成中的作用主要体现在两个方面: 一方面, 作为 PC 的动纤毛介导毛细胞纤毛束的极性和发育, 这一过程主要依赖平面细胞极性 (planar cell polarity, PCP) 信号通路。例如, 耳聋基因 G 蛋白信号调节因子 2 (G-protein signalling modulator 2, GPSM2) 编码的有丝分裂纺锤体定位蛋白, 通过 PCP 效应蛋白调控动纤毛的迁移。敲除内耳 *GPSM2* 基因的小鼠表现出先天性重度感音神经性耳聋, 耳蜗毛细胞纤毛束的极性和形态均发生异常^[44-45]。另一方面, 听泡中的 PC 通过 Sonic Hedgehog (Shh) 信号通路, 在多个发育阶段调控耳蜗的发育。PC 中 *IFT88*、*TBC1* 结构域家族成员 32 和纤毛发生相关激酶 1 (ciliogenesis associated kinase 1, *Cilk1*) 的突变会导致 Shh 信号的缺失, 从而引发多种内耳发育缺陷, 包括耳蜗管缩短和科蒂氏器顶部模式异常^[46]。此外, 内耳中特异性缺失 *Cilk1* 会导致低频听力丧失, 这与负责低频声音检测的耳蜗顶部的病变有关^[46]。这一类型的听力丧失也部分解释了纤毛病患者发生听力缺陷的原因。

2.4 生物节律

PC 作为一种动态的细胞器, 其组成会随着生物钟的振荡而发生变化^[47]。理解生物节律在 PC 受体和成分定位中的作用至关重要, 因为定位缺陷会导致纤毛相关疾病的发生, 并可能与衰老过程有关^[48]。利用计算机方法绘制的灵长类动物时空基因表达图谱显示, 大多数纤毛转录本随着生物钟振荡^[47]。特定脑区纤毛相关基因的表达随着年龄增长而显著增加, 尤其是在与阿尔茨海默病相关的脑区, 这支持了 PC 在整个生命周期中的动态作用^[49]。昼夜节律是由内在生物钟产生的 24 小时行为和生理学振荡调控。下丘脑视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 作为生物钟的中枢时钟, 控制机体内时钟与外界环境时间的同步。PC 通过周期性变化调节对光线和其他环境信号的响应, 帮助 SCN 神经元保持节律同步; 这种周期性变化与时钟基因 (如 *Per1*、*Cry1*、*Bmal1* 和 *Clock*) 表达的振荡一致, 表明纤毛结构与基因表达调控之间存在直接联系^[3]。

一旦 PC 功能受损, 这种同步性会被破坏, 导致昼夜节律失调, 从而引发睡眠障碍。此外, 神经元 PC 的黑色素浓缩激素受体 1 (melanin-concentrating hormone receptor 1, MCHR1) 信号也参与了昼夜节律的调控。在明暗周期中, 下丘脑弓状核和室旁核的 PC 呈现规律性变化: 在黑暗时, 纤毛数量增多, 长度缩短, MCHR1 表达降低; 在明亮时, 纤毛数量减少, 长度增加, MCHR1 表达升高^[50]。同时, 纹状体纤毛的缺失会影响大脑时钟功能。尽管模型小鼠仍保有长期记忆和既往的运动技能, 却无法获得新的运动技能, 表现为重复运动行为和决策迟钝, 且时间感知受损^[51]。这些结果表明, 当不同大脑区域的纤毛动力学受到干扰时, 可能导致多种神经精神疾病的发生。

3 神经细胞初级纤毛与精神疾病

3.1 睡眠障碍

睡眠障碍是指睡眠的数量和质量出现异常, 或在睡眠过程中出现异常行为, 亦可表现为睡眠与觉醒节律的紊乱。昼夜节律是生物体内在的时间保持机制, 通过调节生理和行为的周期性变化来适应环境的昼夜交替, 该机制由生物钟基因控制, 并受到如光照和温度等外部因素的影响。昼夜节律的紊乱可能导致睡眠-觉醒节律障碍、时差变化睡眠障碍、倒班工作睡眠-觉醒障碍等的发生, 这些问题与睡眠质量和时间的维持密切相关, 可能由内在因素如基因变异或外部因素如环境光照变化引起^[52-53]。PC 在调节与睡眠和昼夜节律相关的多种信号通路中发挥关键作用。SCN 是哺乳动物的昼夜节律起搏器, PC 在其中表现出显著的节律性变化, 这对于维持昼夜节律的时间精度至关重要。研究显示, SCN 中存在大量的 PC, 并且这些 PC 呈现出明显的昼夜节律性变化, 具体表现为白天逐渐减少, 夜间逐渐增多, 如同指针一般指示机体内部生物钟的变化^[3, 54]。这种变化机制与 PC 维持神经元间耦合以及 SCN 自身节律稳定有关, 从而确保 SCN 产生强有力的节律性振荡信号, 以抵御外界环境变化的干扰。*Bmal1* 作为一个重要的主时钟基因, 其缺失会完全消除整个生物体的所有节律活动^[55]。PC 长度的昼夜振荡与 *Bmal1* 的节律性表达密切相关, 敲除 *Bmal1* 或通过药物阻断微管蛋白去乙酰化, 都会导致 SCN 中 PC 节律性变化的消失, 进而引发失眠等与节律紊乱相关的病症^[3]。此外, PC 中大量存在的 GPCRs 也在昼夜节律的调节中起着至关重要的作用。例如,

松果体分泌的褪黑素通过作用于 SCN 神经元上的 GPCRs 促进睡眠。MCHR1 是另一种广泛表达于大脑中的 GPCR,黑色素浓缩激素 (melanin-concentrating hormone, MCH) 作用于 MCHR1,通过控制 PC 的长度来调节细胞对外部环境的敏感性。当激活或抑制 MCHR1 时,会相应地导致 PC 缩短或延长,其机制与 MCH 系统调节 Gi/o 依赖的 Akt 磷酸化有关^[56]。GPCRs 在 PC 上的正确定位和功能参与了昼夜节律的同步和正常睡眠模式的维持,这些受体信号转导功能受损则会导致睡眠紊乱^[57]。PC 的长度和数量在体外和体内均显示出昼夜动态变化。例如,在伤口愈合过程中,节律性细胞迁移依赖于 PC 的长度,并影响伤口愈合速度,这表明时钟基因调控的 PC 长度的昼夜动态变化在成纤维细胞迁移中起到了关键作用,为时间生物学研究提供了新的见解^[8]。综上所述,PC 通过调节 Shh 和 GPCR 信号通路以及核心时钟基因的表达和活动,在维持昼夜节律和正常睡眠模式中发挥重要作用,纤毛功能的破坏会导致昼夜节律失调,从而引发睡眠问题。

3.2 精神分裂症

SCZ 是一种复杂的神经精神疾病,其病因尚未完全明确,但遗传因素和环境压力都被认为在其发病中起到关键作用。在慢性社会挫败应激建立的 SCZ 小鼠模型中,PC 的形成与内质网应激或自噬之间的关系得到了证实,抗精神病药物在体外调节 PC 形成,改善了模型小鼠的 SCZ 行为^[58]。精神分裂症断裂基因 1 (disrupted in schizophrenia 1, DISC1) 作为一种神经精神疾病的危险因素,参与了 PC 的形成,在 SCZ 患者的嗅觉神经元前体中 PC 的形成即存在缺陷^[7]。N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR) 拮抗剂,如苯环己哌啶和 MK-801,能特异性缩短海马 CA1 区的 PC 长度,而多巴胺激动剂则没有此作用。同时,苯环己哌啶的全身给药还下调了与 PC 形态相关的基因表达,这暗示 NMDAR 功能减退可能是高分裂型特质人群脑结构和功能连接异常的关键神经化学基础,这些变化可能与 SCZ 的遗传风险变异有关^[59-60]。人类遗传学研究揭示,多种与神经精神疾病相关的基因通过影响 PC 的形成和功能发挥作用。在分析公共数据库中与 SCZ、ASD、双相情感障碍 (bipolar disorder, BP)、ASD 和重度抑郁 (major depressive disorder, MDD) 相关的候选基因时,分别有 42%、24%、17% 和 15% 的脑细胞纤毛基因在这些疾病中呈现差异表达。尤其是在 SCZ 中,75% 的纤毛

GPCRs 基因和 50% 的 TZ 基因呈现差异表达,进一步支持了 PC 在主要精神疾病中的重要作用^[61]。此外,5-羟色胺 6 型受体 (5-hydroxy tryptamine 6 receptor, 5-HT6R) 的 PC 定位变化对神经元分化和神经发育相关的精神疾病有着重要影响。在 5-HT6R 转基因小鼠中,受体的表达在大脑发育阶段发生动态变化,而敲除该受体会导致 PC 缩短,表明 5-HT6R 在纤毛功能中起着关键作用^[62]。综上所述,PC 在 SCZ 的病理生理中具有重要作用,调节 PC 的形成和功能可能为 SCZ 的治疗提供新的思路。

3.3 孤独症谱系障碍

ASD 是一类复杂的神经发育障碍,其特征包括社交互动和沟通障碍以及重复性行为 and 兴趣狭窄。PC 在神经元和神经前体细胞中的功能对于大脑发育和信号转导至关重要,其功能异常可能与 ASD 的病理机制密切相关。利用前脑类器官模型的研究揭示了 PC 功能缺陷与兴奋性皮层神经元亚型失衡之间的联系,显示出 PC 在早期神经发生过程中扮演的关键角色^[63]。大量纤毛病患者表现出 ASD 的特征性行为 and 表型,例如 Orofaciodigital 综合征 I 型 (orofacioidigital syndrome type 1, OFD1) 和 Bardet-Biedl 综合征 (Bardet-Biedl syndrome, BBS),这些纤毛病常伴有认知障碍和社交困难,其特征与孤独症患者的症状类似。OFD1 是一种罕见的纤毛病,其特征包括面部、口腔、手指和大脑畸形以及认知缺陷。OFD1 基因编码的蛋白在 PC 的基体处发挥作用,调控纤毛的生长和维持。OFD1 女性患者常表现出孤独症行为,提示该行为可能是 OFD1 综合征的潜在特征,早期筛查可能对患者有益^[64]。中心体蛋白 290 (centrosomal protein 290kDa, Cep290) 是纤毛中心体的关键成分,参与纤毛的组装和稳定。在孤独症患者中,Cep290 的突变可能导致纤毛形成异常或功能失调,从而影响神经发育和认知功能,其机制可能与 Shh 纤毛信号转导的异常有关,干扰了神经细胞的发育路径,这为理解孤独症中的纤毛异常提供了重要线索^[65]。此外,甲基结合结构域蛋白 5 (methyl-CpG binding domain protein 5, MBD5) 基因的破坏与全面发育迟缓、智力残疾、孤独症样症状和癫痫发作相关。在患者来源的神经祖细胞中,PC 长度和纤毛细胞总数均减少,表明 MBD5 单倍体不足可能通过影响 PC 功能来干扰大脑发育,导致 ASD 的发生^[66]。多囊肾蛋白 2 样 1 (polycystic kidney disease 2-like 1, PKD2L1) 瞬时受体电位阳离子通道定位于海马神经元的 PC 中,并作为 Ca^{2+} 通

道发挥作用。*PKD2L1* 的缺失会阻碍神经元的成熟, 减弱神经元的高频兴奋性, 增加癫痫易感性, 并引发 ASD 样行为^[67]。综上所述, PC 的异常在 ASD 的发病机制中起着关键作用, 对 PC 形成和功能的深入研究可能揭示 ASD 诊断和治疗的新途径。

3.4 焦虑障碍和抑郁障碍

焦虑障碍和抑郁障碍是两类常见的精神疾病。焦虑障碍主要表现为过度的担忧和恐惧, 可伴有心悸、出汗和震颤等躯体化症状。抑郁障碍则以持续的情绪低落、兴趣和愉悦感丧失为特征, 严重时可导致功能障碍和自杀风险。因两者在病理生理机制和治疗策略上存在一定的重叠, 故将两者整合进行探讨。目前 PC 在焦虑障碍和抑郁障碍中的作用引起了广泛关注。G 蛋白信号调节因子 8 (regulators of G protein signaling 8, RGS8) 作为异三聚体 G 蛋白的负调节因子, 通过加速 $G\alpha$ 介导的 GTP 酶活性来终止 GPCRs 信号转导。RGS8 在海马 CA1 区的显著表达与抑郁样行为减少有关, 可能通过调控 PC 中的 MCHR1 发挥作用^[68]。神经炎症在抑郁症的病理生理中起关键作用, 髓系细胞触发受体 1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1) 在多种疾病中发挥促炎作用, 抑制 TREM-1 能够减轻前额叶皮层中的神经炎症和小胶质细胞激活, 从而缓解脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的抑郁样行为; TREM-1 抑制剂 LP17 可以防止 LPS 对神经元 PC 和神经元活动的损害, 表明 TREM-1 可能通过影响 PC 功能在抑郁症中发挥作用^[69]。PC 通过 GPCRs 调节信号转导来影响神经元功能, G 蛋白偶联系统中的 3 型腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase type 3, AC3) 在 PC 中高度表达, 其缺失的小鼠表现出抑郁样行为和认知缺陷, 这表明 AC3 在神经元纤毛中的功能至关重要^[70]。此外, 5-HT6R 作为神经系统中重要的 GPCR, 其突变体小鼠表现出认知缺陷和异常的焦虑水平。该受体位于 PC 上, 其缺失会影响 Shh 信号通路, 导致神经元形态和功能的显著变化, 5-HT6R 因此成为治疗多种神经精神疾病, 如阿尔茨海默病和 SCZ 的潜在靶点^[71-72]。在 BBS 这一典型的纤毛病研究中, *Bbs6/Mkks* 和 *Bbs8/Ttc8* 敲除的小鼠表现出社交行为减少、沟通方式改变以及焦虑水平下降, 这与 *Bbs4* 敲除小鼠的焦虑水平升高相矛盾^[73], 但具体的原因及机制尚不明确, 目前认为这些行为变化可能与下丘脑结构的改变有关, 包括边缘系统相关膜蛋白和作用于其上的金属蛋白酶 10 的表达减少^[74]。总体而言, PC 通过调

节多种受体和信号通路, 在焦虑和抑郁障碍的发病机制中起到了关键作用。深入研究 PC 的形成和功能, 有望为精神障碍的诊断和治疗提供新的策略。此外, PC 在其他精神疾病如物质依赖和创伤后应激障碍中的潜在价值也值得进一步探索。

4 结语

目前 PC 的研究重心逐渐从其在神经发育中的调控作用转向对成熟神经系统的影响, 这为后天性疾病的治疗提供了新的启示。本文综述了神经细胞 PC 的多种生理功能, 以及其在睡眠障碍、SCZ、ASD 及焦虑障碍和抑郁障碍中的重要作用。PC 的结构或功能异常可能引发一系列神经系统缺陷和精神障碍。这些发现不仅深化了我们对精神疾病病理生理机制的理解, 也为未来的治疗策略开发提供了新的方向和靶点。未来应更加关注 PC 在不同神经细胞类型中的特定作用, 以及其在神经稳态可塑性和神经网络调控中的角色。此外, 还需探索 PC 在其他精神疾病中的潜在作用, 并研究通过调节纤毛功能来实现治疗干预的可能性。随着先进成像技术的不断发展, PC 在精神疾病中的复杂作用机制将被进一步揭示, 从而为这些疾病的预防、诊断和治疗带来新的希望。

[参 考 文 献]

- [1] Mill P, Christensen ST, Pedersen LB. Primary cilia as dynamic and diverse signalling hubs in development and disease. *Nat Rev Genet*, 2023, 24: 421-41
- [2] Stoufflet J, Caillé I. The primary cilium and neuronal migration. *Cells*, 2022, 11: 3384
- [3] Tu HQ, Li S, Xu YL, et al. Rhythmic cilia changes support SCN neuron coherence in circadian clock. *Science*, 2023, 380: 972-9
- [4] Ma R, Kutchy NA, Chen L, et al. Primary cilia and ciliary signaling pathways in aging and age-related brain disorders. *Neurobiol Dis*, 2022, 163: 105607
- [5] Wu JY, Cho SJ, Descant K, et al. Mapping of neuronal and glial primary cilia contactome and connectome in the human cerebral cortex. *Neuron*, 2024, 112: 41-55.e3
- [6] Peng T, Chen Y, Xiong M, et al. Primary cilia in the development of the cerebral cortex: a literature review. *Pediatric medicine*, 2023, 6: 26
- [7] Muñoz-Estrada J, Lora-Castellanos A, Meza I, et al. Primary cilia formation is diminished in schizophrenia and bipolar disorder: a possible marker for these psychiatric diseases. *Schizophr Res*, 2018, 195: 412-20
- [8] Nakazato R, Matsuda Y, Ijaz F, et al. Circadian oscillation in primary cilium length by clock genes regulates fibroblast cell migration. *EMBO Rep*, 2023, 24: e56870
- [9] Liang Y, Meng D, Zhu B, et al. Mechanism of ciliary

- disassembly. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73: 1787-802
- [10] Zhou F, Roy S. SnapShot: motile cilia. *Cell*, 2015, 162: 224.e1
- [11] Park SM, Jang HJ, Lee JH. Roles of primary cilia in the developing brain. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 218
- [12] Kiesel P, Alvarez Viar G, Tsoy N, et al. The molecular structure of mammalian primary cilia revealed by cryo-electron tomography. *Nat Struct Mol Biol*, 2020, 27: 1115-24
- [13] Ford MJ, Yeyati PL, Mali GR, et al. A cell/cilia cycle biosensor for single-cell kinetics reveals persistence of cilia after G₁/S Transition is a general property in cells and mice. *Dev Cell*, 2018, 47: 509-23.e5
- [14] Wang L, Dynlacht BD. The regulation of cilium assembly and disassembly in development and disease. *Development*, 2018, 145: dev151407
- [15] Phua SC, Chiba S, Suzuki M, et al. Dynamic remodeling of membrane composition drives cell cycle through primary cilia excision. *Cell*, 2019, 178: 261
- [16] Zhao H, Li Q, Zhou J. Ciliary ectosomes: critical microvesicle packets transmitted from the cell tower. *Sci Bull*, 2023, 68: 2674-77
- [17] Zhu X, Wang J, Li S, et al. IFT54 directly interacts with kinesin-II and IFT dynein to regulate anterograde intraflagellar transport. *EMBO J*, 2021, 40: e105781
- [18] Pigino G. Intraflagellar transport. *Curr Biol*, 2021, 31: R530-6
- [19] Badgandi HB, Hwang SH, Shimada IS, et al. Tubby family proteins are adapters for ciliary trafficking of integral membrane proteins. *J Cell Biol*, 2017, 216: 743-60
- [20] Palicharla VR, Hwang SH, Somatilaka BN, et al. Interactions between TULP3 tubby domain and ARL13B amphipathic helix promote lipidated protein transport to cilia. *Mol Biol Cell*, 2023, 34: ar18
- [21] Hesketh SJ, Mukhopadhyay AG, Nakamura D, et al. IFT-A structure reveals carriages for membrane protein transport into cilia. *Cell*, 2022, 185: 4971-85.e16
- [22] Ojeda Naharros I, Nachury MV. Shedding of ciliary vesicles at a glance. *J Cell Sci*, 2022, 135: 246553
- [23] Wang L, Wen X, Wang Z, et al. Ciliary transition zone proteins coordinate ciliary protein composition and ectosome shedding. *Nat Commun*, 2022, 13: 3997
- [24] Higginbotham H, Guo J, Yokota Y, et al. Arl13b-regulated cilia activities are essential for polarized radial glial scaffold formation. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 1000-7
- [25] Snedeker J, Schock EN, Struve JN, et al. Unique spatiotemporal requirements for intraflagellar transport genes during forebrain development. *PLoS One*, 2017, 12: e0173258
- [26] Tong CK, Han YG, Shah JK, et al. Primary cilia are required in a unique subpopulation of neural progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 12438-43
- [27] Wiegner A, Dildrop R, Kalfhues L, et al. Cell type-specific regulation of ciliary transition zone assembly in vertebrates. *EMBO J*, 2018, 37: e97791
- [28] Humbert MC, Weihbrecht K, Searby CC, et al. ARL13B, PDE6D, and CEP164 form a functional network for INPP5E ciliary targeting. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 19691-6
- [29] Postel M, Karam A, Pézeron G, et al. A multiscale mathematical model of cell dynamics during neurogenesis in the mouse cerebral cortex. *BMC Bioinformatics*, 2019, 20: 470
- [30] Hasenpusch-Theil K, Laclef C, Colligan M, et al. A transient role of the ciliary gene *Inpp5e* in controlling direct versus indirect neurogenesis in cortical development. *Elife*, 2020, 9: e58162
- [31] Laclef C. Primary cilia control different steps of brain development. *Med Sci*, 2014, 30: 980-90
- [32] Kriegstein A, Alvarez-Buylla A. The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annu Rev Neurosci*, 2009, 32: 149-84
- [33] Hasenpusch-Theil K, Theil T. The multifaceted roles of primary cilia in the development of the cerebral cortex. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 630161
- [34] Paridaen JT, Wilsch-Bräuninger M, Huttner WB. Asymmetric inheritance of centrosome-associated primary cilium membrane directs ciliogenesis after cell division. *Cell*, 2013, 155: 333-44
- [35] Gabriel E, Wason A, Ramani A, et al. CPAP promotes timely cilium disassembly to maintain neural progenitor pool. *EMBO J*, 2016, 35: 803-19
- [36] Tang CJ, Fu RH, Wu KS, et al. CPAP is a cell-cycle regulated protein that controls centriole length. *Nat Cell Biol*, 2009, 11: 825-31
- [37] Lin YN, Lee YS, Li SK, et al. Loss of CPAP in developing mouse brain and its functional implication in human primary microcephaly. *J Cell Sci*, 2020, 133: jcs243592
- [38] Tereshko L, Gao Y, Cary BA, et al. Ciliary neuropeptidergic signaling dynamically regulates excitatory synapses in postnatal neocortical pyramidal neurons. *Elife*, 2021, 10: e65427
- [39] Kumamoto N, Gu Y, Wang J, et al. A role for primary cilia in glutamatergic synaptic integration of adult-born neurons. *Nat Neurosci*, 2012, 15: 399-405
- [40] Sheu SH, Upadhyayula S, Dupuy V, et al. A serotonergic axon-cilium synapse drives nuclear signaling to alter chromatin accessibility. *Cell*, 2022, 185: 3390-407.e18
- [41] Seo S, Datta P. Photoreceptor outer segment as a sink for membrane proteins: hypothesis and implications in retinal ciliopathies. *Hum Mol Genet*, 2017, 26: R75-82
- [42] Collin GB, Won J, Hicks WL, et al. Meckelin is necessary for photoreceptor intraciliary transport and outer segment morphogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53: 967-74
- [43] Luo N, Conwell MD, Chen X, et al. Primary cilia signaling mediates intraocular pressure sensation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 12871-6
- [44] Bhonker Y, Abu-Rayyan A, Ushakov K, et al. The GPM2/LGN GoLoco motifs are essential for hearing. *Mamm Genome*, 2016, 27: 29-46
- [45] Jones C, Chen P. Primary cilia in planar cell polarity regulation of the inner ear. *Curr Top Dev Biol*, 2008, 85:

- 197-224
- [46] Moon KH, Ma JH, Min H, et al. Dysregulation of sonic hedgehog signaling causes hearing loss in ciliopathy mouse models. *Elife*, 2020, 9: e56551
- [47] Baldi P, Alhassen W, Chen S, et al. Large-scale analysis reveals spatiotemporal circadian patterns of cilia transcriptomes in the primate brain. *J Neurosci Res*, 2021, 99: 2610-24
- [48] Cook LB, Ophardt HD, Shen R, et al. Transcriptome analysis of ciliary-dependent MCH signaling in differentiating 3T3-L1 pre-adipocytes. *Sci Rep*, 2021, 11: 4880
- [49] Lancour D, Dupuis J, Mayeux R, et al. Analysis of brain region-specific co-expression networks reveals clustering of established and novel genes associated with Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12: 103
- [50] Brewer KM, Engle SE, Bansal R, et al. Physiological condition-dependent changes in ciliary GPCR localization in the brain. *eNeuro*, 2023, 10: ENEURO.0360-22
- [51] Alhassen W, Alhassen S, Chen J, et al. Cilia in the striatum mediate timing-dependent functions. *Mol Neurobiol*, 2022, 60: 545-65
- [52] Micic G, Lovato N, Ferguson SA, et al. Circadian tau differences and rhythm associations in delayed sleep-wake phase disorder and sighted non-24-hour sleep-wake rhythm disorder. *Sleep*, 2020, 44: zsaal32
- [53] He QY, Dai N, Mao M, et al. Insomnia and circadian rhythm: a bibliometrics study and visualization analysis via CiteSpace. *Front Neurol*, 2023, 14: 1184302
- [54] Rose K, Chen N, Andreev A, et al. Light regulation of rhodopsin distribution during outer segment renewal in murine rod photoreceptors. *Curr Biol*, 2024, 34: 1492-505.e6
- [55] Bunger MK, Wilsbacher LD, Moran SM, et al. Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell*, 2000, 103:1009-17
- [56] Alhassen W, Kobayashi Y, Su J, et al. Regulation of brain primary cilia length by MCH signaling: evidence from pharmacological, genetic, optogenetic, and chemogenic manipulations. *Mol Neurobiol*, 2022, 59: 245-65
- [57] Winans AM, Friedmann D, Stanley C, et al. Ciliary localization of a light-activated neuronal GPCR shapes behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120: e23-11131120
- [58] Joung HO, Sung WC, Sung KC. Abnormalities in primary cilia formation through chronic social defeat stress may contribute to the onset of schizophrenia. *IBRO Neurosci Rep*, 2023, 15: S546-47
- [59] Shiwaku H, Umino A, Umino M, et al. Phencyclidine-induced dysregulation of primary cilia in the rodent brain. *Brain Res*, 2017, 1674: 62-9
- [60] Wang YM, Cai XL, Zhang RT, et al. Altered brain structural and functional connectivity in schizotypy. *Psychol Med*, 2020, 52: 834-43
- [61] Alhassen W, Chen S, Vawter M, et al. Patterns of cilia gene dysregulations in major psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 109: 110255
- [62] Brodsky M, Lesiak AJ, Croicu A, et al. 5-HT₆ receptor blockade regulates primary cilia morphology in striatal neurons. *Brain Res*, 2017, 1660: 10-9
- [63] Jourdon A, Wu F, Mariani J, et al. Modeling idiopathic autism in forebrain organoids reveals an imbalance of excitatory cortical neuron subtypes during early neurogenesis. *Nat Neurosci*, 2023, 26: 1505-15
- [64] Papuc SM, Erbescu A, Glangher A, et al. Autistic behavior as novel clinical finding in OFD1 syndrome. *Genes*, 2023, 14: 327
- [65] Kilander MBC, Wang CH, Chang CH, et al. A rare human CEP290 variant disrupts the molecular integrity of the primary cilium and impairs Sonic Hedgehog machinery. *Sci Rep*, 2018, 8: 17335
- [66] Martins M, Oliveira AR, Martins S, et al. A novel genetic variant in MBD5 associated with severe epilepsy and intellectual disability: potential implications on neural primary cilia. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 12603
- [67] Vien TN, Ta MC, Kimura LF, et al. Primary cilia TRP channel regulates hippocampal excitability. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120: e2219686120
- [68] Kobayashi Y, Takemoto R, Yamato S, et al. Depression-resistant phenotype in mice overexpressing regulator of G protein signaling 8 (RGS8). *Neuroscience*, 2018, 383: 160-9
- [69] Fu A, Qiao F, Feng H, et al. Inhibition of TREM-1 ameliorates lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors by alleviating neuroinflammation in the PFC via PI3K/Akt signaling pathway. *Behav Brain Res*, 2023, 449: 114464
- [70] Qiu L, LeBel RP, Storm DR, et al. Type 3 adenylyl cyclase: a key enzyme mediating the cAMP signaling in neuronal cilia. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2016, 8: 95-108
- [71] Huang S, Xu P, Shen DD, et al. GPCRs steer Gi and Gs selectivity via TM5-TM6 switches as revealed by structures of serotonin receptors. *Mol Cell*, 2022, 82: 2681-95.e6
- [72] Sun Z, Wang B, Chen C, et al. 5-HT₆R null mutation induces synaptic and cognitive defects. *Aging Cell*, 2021, 20: 13369
- [73] Eichers ER, Abd-El-Barr MM, Paylor R, et al. Phenotypic characterization of Bbs4 null mice reveals age-dependent penetrance and variable expressivity. *Hum Genet*, 2006, 120: 211-26
- [74] Rödiger N, Sellmann K, Dos Santos Guilherme M, et al. Behavioral phenotyping of Bbs6 and Bbs8 knockout mice reveals major alterations in communication and anxiety. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 14506