

初级纤毛对生育力的影响研究进展

袁 圆¹, 刘 睿^{1,2}, 黄荷凤^{1,2,3,4}

1. 浙江大学医学院附属第四医院 浙江大学“一带一路”国际医学院 国际健康医学研究院 生殖医学中心, 浙江 义乌 322000
2. 浙江大学医学院生殖遗传教育部重点实验室, 浙江 杭州 310006
3. 上海市胚胎源性疾病重点实验室 中国医学科学院胚胎源性疾病研究创新单元, 上海 200030
4. 复旦大学生殖与发育研究院, 上海 200032

[摘 要] 初级纤毛是一种突出于细胞表面的以微管为基础结构的细胞器, 存在于单细胞真核生物和人等脊椎动物的细胞中。近年研究发现, 初级纤毛也广泛存在于生殖系统的多个器官及组织中, 通过直接参与或间接调控相关信号通路影响生殖系统的功能, 进而影响生育力。初级纤毛参与卵母细胞减数分裂调控卵子发育, 通过调控精子成熟的微环境稳态影响精子发育; 介导刺猬蛋白(Hh)信号通路及Wnt信号通路调控子宫内膜容受性及蜕膜反应影响胚胎植入率; 调控人绒毛间充质干细胞和滋养层细胞的迁移、侵袭、分化及血管重塑, 当其结构或功能受损时, 可能通过下调Hh信号通路下游靶基因的表达, 导致胎盘血管重塑障碍, 引起胎盘发育不良; 还可能与卵巢衰老、排卵及卵巢内分泌功能有关。本文综述了初级纤毛与生育力关系的研究进展, 探讨初级纤毛在配子发育、子宫内膜容受性及蜕膜反应、胎盘发育及卵巢生殖内分泌功能调控中可能的作用机制, 旨在为生育力保护和人类生殖障碍的防治提供新思路。



[关键词] 初级纤毛; 生育力; 卵子; 精子; 子宫内膜; 胎盘发育; 卵巢功能; 综述

[中图分类号] R321.5 **[文献标志码]** A

Research progress on the roles of primary cilia in fertility

YUAN Yuan¹, LIU Rui^{1,2}, HUANG Hefeng^{1,2,3,4} (1. Center for Reproductive Medicine, the Fourth Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, International School of Medicine, International Institutes of Medicine, Zhejiang University, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China; 2. Ministry of Education Key Laboratory of Reproductive Genetics, Depart-

收稿日期(Received): 2025-07-02 修改返回日期(Revised): 2025-08-11 接受日期(Accepted): 2025-09-11 网络预发表日期(Online): 2025-10-05

基金项目(Funding): 浙江省“尖兵领雁+X”科技计划(2025C02121)

第一作者(First author): 袁 圆, 硕士研究生, 主要从事发育源性疾病研究; E-mail: 22418754@zju.edu.cn; ORCID: 0009-0009-6996-9403

通信作者(Corresponding author): 黄荷凤, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事发育源性疾病机制和遗传性出生缺陷精准防控研究; E-mail: hhf57@zju.edu.cn; ORCID: 0000-0003-4344-8019

ment of Reproductive Endocrinology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China; 3. Shanghai Key Laboratory of Embryo Original Diseases, Research Units of Embryo Original Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200030, China; 4. Institute of Reproduction and Development, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Corresponding author: HUANG Hefeng, E-mail: hhf57@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0003-4344-8019

[**Abstract**] Primary cilia are microtubule-based organelles that project from the cell surface. They are present in cells from single-celled eukaryotes to vertebrates, including humans. Recent studies have found that primary cilia are also widely distributed in multiple organs and tissues of the reproductive system, where they influence reproductive function by directly participating in or indirectly regulating related signaling pathways, thereby affecting fertility. Primary cilia participate in the regulation of oocyte meiosis and development. They also influence sperm maturation by regulating the homeostatic microenvironment required for spermiogenesis. By mediating Hedgehog (Hh) and Wnt signaling pathways, primary cilia regulate endometrial receptivity and decidual response, thereby influencing the embryo implantation rate. Furthermore, primary cilia control migration, invasion, differentiation, and vascular remodeling of human chorionic villi mesenchymal stromal cells and trophoblasts. Structural or functional impairment of primary cilia may disrupt placental vascular remodeling, leading to placental hypoplasia, potentially through the downregulation of downstream target genes of the Hh signaling pathway. Moreover, primary cilia may be involved in ovarian aging, ovulation, and endocrine function. This article reviews the research progress on the relationship between primary cilia and fertility, explores the potential mechanisms underlying the roles of primary cilia in gamete development, endometrial receptivity, decidualization, placental development, and ovarian reproductive endocrine function, aiming to provide new insights for fertility preservation and the prevention and treatment of human reproductive disorders.

[**Key words**] Primary cilium; Fertility; Egg; Sperm; Endometrium; Placental development; Ovarian function; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(6): 764-771.]

[**缩略语**] 刺猬蛋白 (Hedgehog, Hh); 血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR); 鞭毛内运输 (intraflagellar transport, IFT); 糖原合成酶激酶 (glycogen synthase kinase, GSK); 磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K); 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt); 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF); 转化生长因子 (transforming growth factor, TGF); Sma 和 Mad 相关蛋白 (Sma- and Mad-related protein, SMAD); 平滑蛋白 (smoothened, SMO); 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)

生育力作为人类生殖健康的核心指标,是指配偶双方能够生育活产婴儿的生理能力,包括男性产生精子及精子受精的能力,以及女性产生卵

母细胞、卵细胞受精并孕育胎儿的能力。随着生殖生物学的深入,近年来发现初级纤毛这一被视为“细胞天线”的亚细胞结构广泛存在于卵

巢颗粒细胞、卵母细胞、输卵管上皮细胞、子宫内膜细胞、睾丸支持细胞、附睾基底细胞和主细胞等生殖系统细胞中,其在生育力调控中的核心地位逐渐凸显^[1]。

初级纤毛是由微管蛋白构成“9+0”轴丝结构的非运动性细胞器,基部锚定于基体,顶部延伸至细胞外微环境,其核心功能在于感知并整合细胞外各种理化性质,通过调控 Wnt、Hh、PDGFR α 等关键信号通路的活性,参与细胞周期、分化、迁移及神经元极性建立等过程^[2-3]。在生殖系统中,初级纤毛可影响卵泡发育、精子发生、排卵、输卵管运输、胚胎着床及早期胚胎形态发生等事件。例如,在胚胎发育中,胚胎内脏器官(如心、肝、脾)的左右不对称定位是由初级纤毛通过感知流体剪切力激活钙信号通路(多囊蛋白2通道),触发下游基因特异性表达,最终确立器官偏侧性实现^[4];位于输卵管壶腹部、峡部、漏斗部的初级纤毛可能参与维持输卵管分泌细胞的稳态,协助卵子及受精卵的运输^[5],这些与生育力结局均密切相关。现有证据表明,初级纤毛的结构或功能缺陷可导致巴尔得-别德尔综合征、多囊卵巢综合征、输卵管功能障碍、反复着床失败及胚胎发育异常等多种生育力障碍^[6-8]。因此,深入解析初级纤毛在生殖系统中的分子机制,对揭示生育力下降的病因及开发新的诊疗策略具有重要意义。

本文梳理了初级纤毛在维持生育力中的作用机制及最新研究进展,重点探讨了初级纤毛在配子发育、子宫内膜容受性及蜕膜反应、胎盘发育及卵巢生殖内分泌功能调控中的作用,旨在为生育力保护、生殖疾病诊疗及辅助生殖技术优化提供理论依据和创新视角。

1 初级纤毛在配子发育中的作用

在卵子发育过程中,初级纤毛参与卵母细胞减数分裂的调控。研究发现,斑马鱼和小鼠卵母细胞在减数分裂的偶线期会形成一种特殊类型的初级纤毛(偶线期纤毛),当偶线期纤毛功能受损时,卵母细胞内的染色体无法正常排列和分离,导致减数分裂错误,进而引发卵子发育异常甚至不孕^[9]。初级纤毛介导多种信号通路转导,可能参与调控卵泡早期发育的微环境,但具体调控机制暂未明确。

精子由睾丸产生,在附睾中存储、进一步成熟和运输。初级纤毛存在于哺乳动物的睾丸和附睾中,可能参与调控睾丸早期形态和附睾形态的发生^[10-11]。在男性输出小管的重吸收细胞表面的初级纤毛可感知管腔中液体的压力及成分,在附睾基底细胞上的初级纤毛可维持基底细胞的干细胞特性,影响附睾上皮的再生和修复能力,进而调控精子成熟的微环境稳态^[12]。Sakib 等^[13]在微孔培养体系中构建睾丸类器官时发现,使用纤毛生成抑制剂处理后,睾丸类器官的发育出现停滞;Goldsmith 等^[14]通过 CRISPR/Cas9 系统敲除 *ODF2* 基因和小干扰 RNA 沉默 *IFT88* 基因来抑制初级纤毛形成,发现猪睾丸支持细胞初级纤毛数减少、长度缩短的同时伴随睾丸类器官形态紊乱。这种结构破坏导致支持细胞无法正常形成管状结构,进而破坏生精小管的完整性,影响精子发生过程。*IFT20* 是初级纤毛内转运系统 IFT-B 复合物的核心组分,参与初级纤毛的形成和维持^[15],也参与精子鞭毛的形成^[16]。研究发现,敲除雄性小鼠生殖细胞中的 *IFT20* 会引起精子形态异常,精子数减少、活力下降,最终导致不育^[17]。虽然精子本身尚未发现初级纤毛结构,但推测精子发育可能与卵子发育类似,存在某种初级纤毛直接参与调控减数分裂。

综上,目前有关初级纤毛与配子发生的关系研究较少,有待进一步明确初级纤毛对配子早期形成的相关机制,为治疗纤毛病导致的不孕不育提供新的治疗靶点。

2 初级纤毛在子宫内膜容受性及蜕膜反应中的作用

子宫内膜是影响胚胎植入的重要因素,其容受性影响胚胎着床,蜕膜反应影响胚胎发育和妊娠维持。

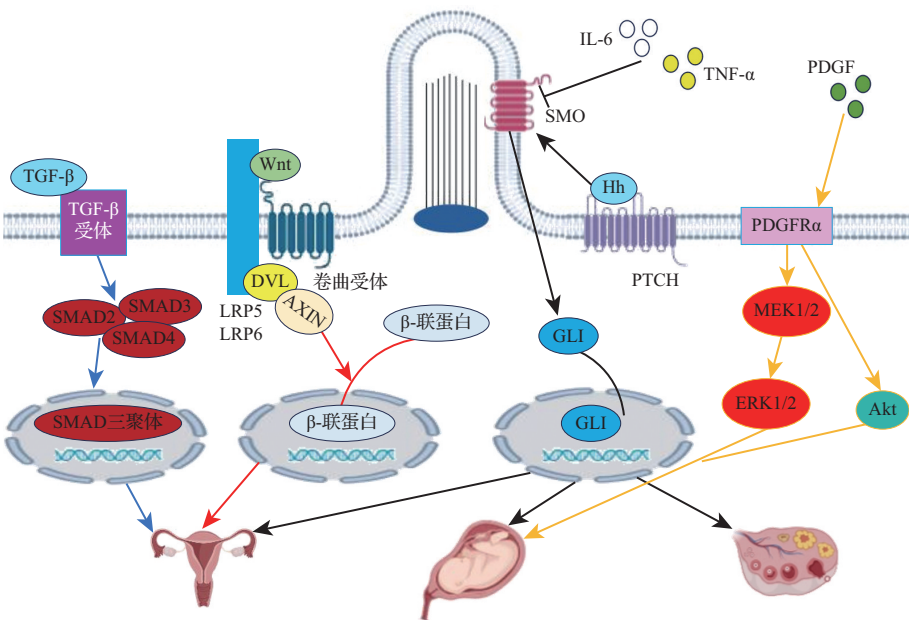
子宫内膜腺体由纤毛细胞和分泌细胞组成,有助于为胚胎植入提供合适的子宫环境^[18]。研究发现,纤毛细胞缺陷在生育力低下女性的子宫内膜腺体中发生的频率较高,主要表现为动纤毛超微结构缺陷^[19]。另有研究在体外构建反复种植失败患者的子宫内膜上皮类器官观察到子宫内膜动纤毛的顶端在激素刺激下形成了一个球状结构,并通过 IFT-B 复合体运输信号分子(如 S100A9、核糖体蛋白、腺苷三磷酸、线粒体蛋白),

促进子宫内膜微环境向“容受态”转化,其中涉及的信号转导可能与初级纤毛有关,但该研究未对初级纤毛在子宫内膜容受性形成中的作用及分子机制展开探索^[20]。

越来越多的动物实验和临床证据表明,有缺陷或中断的蜕膜反应会建立不适当的母胎界面,可能导致反复种植失败和反复流产^[21]。在小鼠子宫内膜基质细胞中,初级纤毛是蜕膜反应所必需的,Hh信号通路和Wnt信号通路均能调节蜕膜反应^[22-23]。研究发现,初级纤毛的数量和长度在妊娠早期呈现波动,第3天和第5~7天(蜕膜反应期)显著增加,孕激素可促进子宫基质产生SHH蛋白,SHH通过初级纤毛激活经典Hh信号通路,并依赖于IL-11促进蜕膜反应^[22];雌激素可上调Wnt4、Wnt5α等配体表达,孕激素可通过下调GSK-3β增强β-联蛋白稳定性,共同协调子宫内膜容受性,而通过激活Wnt信号通路可促进子宫腺体发育、子宫内膜基质细胞蜕膜反应以及增加胚胎植入率^[23]。在人子宫内膜基质细胞中,初级纤毛可通过抑制PI3K-Akt信号通路,上调PTEN基因,进而激活转录因子叉头框蛋白O1,促进蜕膜反应,而反复种植失败患者子宫内膜的初级纤毛存在异常^[24]。另一项研究显示,自然流产的患者蜕膜组织中初级纤毛的数量减少、长度缩短,伴随促炎性细胞因子(如TNF-α、IL-1β、IL-6)水平增加,其中TNF-α可使初级纤毛缩短,受损的

初级纤毛无法正常激活TGF-β/SMAD2/3信号转导通路,从而导致蜕膜反应受阻^[25]。此外,TGF-β受体位于初级纤毛的基部,当TGF-β配体与其结合后,通过初级纤毛介导的内吞作用激活下游转录因子SMAD2和SMAD3,后两者可自我二聚化或异源二聚化,二聚化后的复合物与SMAD4结合形成三聚体复合物,再转移到细胞核中调控相关基因,正向调节子宫内膜蜕膜反应^[26]。

综上,初级纤毛通过Hh、Wnt和TGF-β等多种关键信号通路,在调控子宫内膜容受性建立和蜕膜反应中起着至关重要的作用(图1)。初级纤毛结构或功能异常可通过破坏相关信号转导使容受态转化失败及蜕膜反应受损,从而引起反复种植失败和自然流产。因此,未来研究可靶向初级纤毛及其相关信号通路以改善患者妊娠结局。



调节子宫内膜容受性和蜕膜反应 影响胎盘发育、血管重塑和胚胎发育中细胞生长、增殖及分化 可能参与调控卵巢功能,包括卵巢排卵和内分泌稳态

TGF-β与其受体结合可激活SMAD2和SMAD3(可自我二聚化或异源二聚化),二聚化后的复合物再与SMAD4结合形成三聚体复合物,可进入细胞核,激活靶基因的转录;Wnt配体与卷曲受体结合可同时吸引LRP5或LRP6并结合,招募支架蛋白DVL和AXIN,导致LRP5或LRP6磷酸化,使β-联蛋白在细胞质中稳定积累,积累的β-联蛋白进入细胞核并与转录因子结合,启动下游靶基因转录;Hh配体可与PTCH结合,解除PTCH对SMO的抑制,激活的SMO促使GLI以全长形式进入细胞核,进而激活靶基因转录;PDGF配体与其受体结合可激活Akt信号转导或MEK1/2、ERK1/2信号级联反应。TGF-β、Wnt、Hh信号通路促进子宫内膜蜕膜反应,提高胚胎植入率,其中Hh信号通路还可促进胎盘血管重塑,影响胚胎发育中细胞生长、增殖及分化,也可能参与调控卵巢排卵。PDGF信号通路可能参与调控卵巢功能。TGF:转化生长因子;SMAD:Sma和Mad相关蛋白;LRP:低密度脂蛋白受体相关蛋白;DVL:蓬乱蛋白;AXIN:轴蛋白;TNF:肿瘤坏死因子;Hh:刺猬蛋白;PTCH:补丁蛋白;SMO:平滑蛋白;GLI:胶质瘤相关癌基因蛋白;PDGF:血小板衍生生长因子;PDGFR:PDGF受体;Akt:蛋白激酶B;MEK:丝裂原激活的蛋白激酶激酶;ERK:胞外信号调节激酶。

图1 初级纤毛介导的信号通路在女性生殖调控中的作用机制示意图

Figure 1 Roles of primary cilia-mediated signaling pathways in regulation of female reproduction

3 初级纤毛在胎盘发育中的作用

胎盘发育不良会引起多种疾病并导致流产或胎儿死亡,如胎儿宫内生长受限、子痫前期、胎盘早剥等^[27-30]。胎盘发育是一个极其复杂的过程,涉及母体子宫内膜(蜕膜)与胚胎来源滋养层细胞之间的精细互动,滋养层细胞分化、侵袭、血管重塑以及胎盘屏障的形成都需要精准的信号调控^[31]。

越来越多的研究表明,初级纤毛在胎盘发育中扮演着不可或缺的角色。比如人绒毛间充质干细胞中存在的大量初级纤毛对其信号转导、迁移、归巢和分化至关重要,患者子痫前期的发病可能与其胎盘人绒毛间充质干细胞的初级纤毛受损有关^[32]。初级纤毛也存在于滋养层细胞中。研究发现,子痫前期患者胎盘中滋养层细胞的初级纤毛变短可能与患者血清中IL-6、TNF- α 等促炎性细胞因子有关,这些因子可抑制SMO在初级纤毛中的定位,导致下游靶基因表达下调,减弱Hh信号通路转导活性,导致血管内皮生长因子表达不足,进而削弱滋养层细胞的迁移、侵袭和血管生成能力,引发胎盘血管重塑障碍和母体高血压^[33]。血管内皮生长因子异常表达的增加也不利于胚胎发育,反复自然流产患者血清和绒毛组织中血管内皮生长因子的表达水平均高于正常妊娠者^[34]。此外,一项研究发现在低子宫灌注压诱导的子痫前期大鼠模型中,激活Hh信号通路可改善其血压、炎症和妊娠结局,提示靶向激活Hh信号通路可能弥补了胎盘发育缺陷造成的不良结局^[35]。另有研究揭示了在小鼠胚胎发育过程中初级纤毛仅存在于胚胎谱系细胞,而在胚外谱系细胞(内脏内胚层和滋养外胚层细胞)中完全缺乏,胎盘和卵黄囊的正常发育取决于胚外细胞无法响应特定的发育信号(如Hh信号)^[36]。

综上,作为Hh信号通路的转导中心,初级纤毛调控人绒毛间充质干细胞和滋养层细胞的迁移、侵袭、分化及血管重塑(图1)。当其结构或功能受损时,可能引起胎盘发育不良,导致子痫前期、胎儿生长受限等妊娠并发症以及流产的不良妊娠结局,而靶向修复Hh信号通路可能为干预胎盘发育不良提供新策略。

4 初级纤毛在调控卵巢功能中的作用

卵巢是女性产生卵子的重要场所,卵巢衰老

会引起卵泡数下降,影响生育能力和整体健康^[37]。初级纤毛可能与卵巢的衰老过程密切相关,mTOR信号通路是卵巢衰老的特异性途径^[38],而初级纤毛是mTOR信号通路的调控中心之一,在人肾脏近端小管上皮细胞和小鼠胚胎成纤维细胞中,mTOR信号通路的活性依赖于初级纤毛的存在^[39],但初级纤毛在卵巢衰老中的直接调控作用尚未明确。多囊卵巢综合征以排卵障碍、高雄激素血症和多囊卵巢形态学改变为主要特征^[40]。研究表明,多囊卵巢综合征患者的颗粒细胞中Hh信号的异常激活可能引起卵巢功能障碍^[41]。由于卵泡发育成熟受卵母细胞和颗粒细胞的相互作用调控^[42],而初级纤毛是Hh信号通路的传导中枢^[43],卵巢Hh信号通路可能参与颗粒细胞的增殖和优势卵泡的选择^[44-45],由此推测初级纤毛与卵巢排卵功能存在密切关系(图1)。

初级纤毛在卵巢内分泌功能调控中起着重要作用。初级纤毛位于人卵巢表面上皮细胞和分泌激素的颗粒细胞中,并且对催乳素敏感^[46]。已有研究发现小鼠卵巢颗粒细胞中的黄体化与初级纤毛的形成呈正相关,初级纤毛长度和数量的改变直接影响孕激素的合成和分泌^[47],提示初级纤毛有助于维持孕激素的合成和分泌水平。在IFT88基因敲除的小鼠卵巢颗粒细胞中,初级纤毛缺失导致了小鼠发情周期改变、排卵受损、乳房发育延迟,而外源性雌激素可以补偿卵巢功能缺陷,提示卵巢的雌激素分泌可能受初级纤毛调控,但IFT88缺失如何导致小鼠卵巢功能的改变尚不清楚^[48]。同时,雌激素、孕激素、睾酮在某些情况下也可以调节初级纤毛的功能^[49],但这些激素在卵巢中调控初级纤毛功能的具体作用及其机制尚不清楚。例如,输卵管中多纤毛细胞的分化依赖于表皮生长因子和雌激素信号的平衡,雌激素受体 β 在动纤毛生成之前上调^[50],但目前尚无证据表明雌激素是否会促进卵巢中的初级纤毛生成。在小鼠子宫内膜基质细胞中,孕激素使初级纤毛变长,雌激素使其变短^[51-52],而卵巢中的初级纤毛发生是否受雌激素或孕激素的调节尚不明确。此外,研究发现Kisspeptin受体富集于促性腺激素释放激素神经元的初级纤毛中,破坏初级纤毛会减弱Kisspeptin受体信号转导,而不影响小鼠的性成熟时间及生育能力^[53],但长期缺失初级纤毛是否影响生殖功能仍有待阐明。因此,卵巢中的初级纤

毛与雌激素或孕激素之间是否存在相互作用,并且能否通过影响下丘脑-垂体-性腺轴调节卵巢功能还有待进一步研究。

5 结 语

总而言之,初级纤毛作为多功能细胞器,在生育力调控中扮演着复杂而关键的角色,其在生育力调控中的作用及可能机制见表1、图1。初级纤毛不仅能直接调控卵母细胞的减数分裂,还可能参与调控精子发育的微环境,并通过参与Hh、Wnt、TGF-β和PDGF信号通路影响子宫内膜及胎盘发育,从而影响胚胎的定植和发育。此外,初级纤毛与卵巢排卵及内分泌功能有关,可能参与调控雌激素或孕激素的合成和分泌。

目前,研究大多聚焦于初级纤毛的静态结构和基本功能,而对初级纤毛发生、解聚和信号重编程在生殖周期中动态变化的了解仍然有限。此外,初级纤毛如何参与调控卵巢微环境,并协调卵泡的选择、优势化与闭锁等过程,目前尚不明确。未来,深入研究生殖系统中的初级纤毛,阐明其影响生育力的作用机制,有利于提高生育力、改善胚胎发育,为不孕不育的临床治疗提供新靶点。

本文附加文件见电子版。



志 谢 本研究得到浙江省“尖兵领雁+X”科技计划(2025C02121)支持

Acknowledgements This study was supported by “Pioneer” and “Leading Goose” R&D Program of Zhejiang (2025C

02121)

作者贡献 袁圆、刘睿和黄荷凤参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容。所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责。具体见电子版

Author Contributions YUAN Yuan, LIU Rui and HUANG Hefeng participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究未生成任何新数据集,所有分析数据均已公开,并已在文中明确标引

Data Availability This study did not generate any new datasets, all data analyzed are publicly available, and have been properly cited

医学伦理 本研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This study does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。本文由至少两名编委以外的同行专家评审,最终决定由与作者无利益冲突的其他编委作出

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests. The manuscript was assigned to at least two independent outside reviewers, and the decision was made by other editorial board members who do not have conflicts of interests with the author

表1 初级纤毛在生育力调控中的作用及可能机制

Table 1 Roles and possible mechanism of primary cilium in fertility regulation

作用部位/过程	涉及细胞	主要功能	可能的调控机制	参考文献
卵子发育	卵母细胞	参与卵母细胞减数分裂	通过“偶线期纤毛”牵引领端粒形成花束结构,促进同源染色体联会	[9]
精子发育	附睾的基底细胞、主细胞、支持细胞和输出小管的重吸收细胞	调控精子成熟的微环境稳态	IFT88参与维持生精小管完整性;IFT20介导驱动蛋白顺向运输,将货物蛋白运至精子鞭毛组装	[14, 16-17]
子宫内膜	子宫内膜基质细胞	维持子宫蜕膜反应稳态,保障胚胎着床环境	介导Hh信号通路促进蜕膜反应,介导Wnt信号通路提高胚胎植入率	[22-23]
胎盘发育	人绒毛间充质干细胞、滋养层细胞	促进胎盘血管重塑	介导Hh信号通路,调控人绒毛间充质干细胞和滋养层细胞的迁移、侵袭、分化及血管重塑	[32-33]
卵巢功能	颗粒细胞	维持排卵功能、调控雌激素或孕激素的合成和分泌	通过Hh信号通路影响排卵功能,或参与下丘脑-垂体-性腺轴的激素调节	[41-45, 47-48]

IFT:鞭毛内运输;Hh:刺猬蛋白。

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献 (References)

- [1] MILL P, CHRISTENSEN S T, PEDERSEN L B. Primary cilia as dynamic and diverse signalling hubs in development and disease[J]. **Nat Rev Genet**, 2023, 24(7): 421-441.
- [2] ANVARIAN Z, MYKYTYN K, MUKHOPADHYAY S, et al. Cellular signalling by primary cilia in development, organ function and disease[J]. **Nat Rev Nephrol**, 2019, 15(4): 199-219.
- [3] VELAND I R, LINDBÆK L, CHRISTENSEN S T. Linking the primary cilium to cell migration in tissue repair and brain development[J]. **Bioscience**, 2014, 64(12): 1115-1125.
- [4] DJENOUNE L, MAHAMDEH M, TRUONG T V, et al. Cilia function as calcium-mediated mechanosensors that instruct left-right asymmetry[J]. **Science**, 2023, 379(6627): 71-78.
- [5] ABDELHAMED Z A, RYAN T A, FULLER M, et al. Characterization of primary cilia in normal fallopian tube epithelium and serous tubal intraepithelial carcinoma[J]. **Int J Gynecol Cancer**, 2018, 28(8): 1535-1544.
- [6] FORSYTHE E, BEALES P L. Bardet-biedl syndrome [J]. **Eur J Hum Genet**, 2013, 21(1): 8-13.
- [7] LONG X, CHEN L, XIAO X, et al. Structure, function, and research progress of primary cilia in reproductive physiology and reproductive diseases[J]. **Front Cell Dev Biol**, 2024, 12: 1418928.
- [8] REN Z, MAO X, WANG S, et al. Cilia-related diseases [J]. **J Cell Mol Med**, 2023, 27(24): 3974-3979.
- [9] MYTLIS A, KUMAR V, QIU T, et al. Control of meiotic chromosomal bouquet and germ cell morphogenesis by the zygotene cilium[J]. **Science**, 2022, 376(6599): eabh3104.
- [10] BERNET A, BASTIEN A, SOULET D, et al. Cell-lineage specificity of primary cilia during postnatal epididymal development[J]. **Hum Reprod**, 2018, 33(10): 1829-1838.
- [11] OU Y, DORES C, RODRIGUEZ-SOSA J R, et al. Primary cilia in the developing pig testis[J]. **Cell Tissue Res**, 2014, 358(2): 597-605.
- [12] VINAY L, HESS R A, BELLEANNÉE C. Human efferent ductules and epididymis display unique cell lineages with motile and primary cilia[J]. **Andrology**, 2025, 13(4): 894-910.
- [13] SAKIB S, UCHIDA A, VALENZUELA-LEON P, et al. Formation of organotypic testicular organoids in micro-well culture[J]. **Biol Reprod**, 2019, 100(6): 1648-1660.
- [14] GOLDSMITH T M, SAKIB S, WEBSTER D, et al. A reduction of primary cilia but not hedgehog signaling disrupts morphogenesis in testicular organoids[J]. **Cell Tissue Res**, 2020, 380(1): 191-200.
- [15] LACEY S E, FOSTER H E, PIGINO G. The molecular structure of IFT-A and IFT-B in anterograde intraflagellar transport trains[J]. **Nat Struct Mol Biol**, 2023, 30(5): 584-593.
- [16] 张志兵, 王恒琦, 张 玲. 纤毛/鞭毛内运输调控精子发生[J]. **中华男科学杂志**, 2019, 25(3): 195-201. ZHANG Zhibing, WANG Hengqi, ZHANG Ling. Intraflagellar transport is essential for spermiogenesis[J]. **National Journal of Andrology**, 2019, 25(3): 195-201. (in Chinese)
- [17] ZHANG Z, LI W, ZHANG Y, et al. Intraflagellar transport protein IFT20 is essential for male fertility and spermiogenesis in mice[J]. **Mol Biol Cell**, 2016, 27(23): 3705-3716.
- [18] PEARSON-FARR J, WHEWAY G, JONGEN M S, et al. Endometrial gland specific progesterone-associated endometrial protein and cilia gene splicing changes in recurrent pregnancy loss[J]. **Reprod Fertil**, 2022, 3(3): 162-172.
- [19] PEARSON-FARR J E, DOHERTY R, CHATELET D S, et al. Ultrastructural cilia defects in multi-ciliated uterine glandular epithelial cells from women with reproductive failure[J/OL]. **Reproduction**, 2024, 167(1): e230173.
- [20] YANG H, ZHANG J, YAN F, et al. Ciliary IFT-B transportation plays an important role in human endometrial receptivity establishment and is disrupted in recurrent implantation failure patients[J/OL]. **Cell Prolif**, 2025, 58(7): e13819.
- [21] TICCONI C, DI SIMONE N, CAMPAGNOLO L, et al. Clinical consequences of defective decidualization[J]. **Tissue Cell**, 2021, 72: 101586.
- [22] LI B, YAN Y P, HE Y Y, et al. IHH, SHH, and primary cilia mediate epithelial-stromal cross-talk during decidualization in mice[J]. **Sci Signal**, 2023, 16(774): eadd0645.
- [23] SONDEREGGER S, POLLHEIMER J, KNÖFLER M. Wnt signalling in implantation, decidualisation and placental differentiation: review[J]. **Placenta**, 2010, 31(10): 839-847.
- [24] LI B, YAN Y P, LIANG C, et al. Primary cilia restrain PI3K-AKT signaling to orchestrate human decidualization[J]. **Int J Mol Sci**, 2022, 23(24): 15573.
- [25] YU X, LI L, NING A, et al. Primary cilia abnormalities participate in the occurrence of spontaneous abortion through TGF- β /SMAD2/3 signaling pathway[J/OL]. **J Cell Physiol**, 2024, 239(8): e31292.
- [26] CLEMENT C A, AJBRO K D, KOEFOED K, et al. TGF- β signaling is associated with endocytosis at the pocket region of the primary cilium[J]. **Cell Rep**, 2013, 3(6): 1806-1814.
- [27] SUTHERLAND M R, BLACK M J. The impact of intrauterine growth restriction and prematurity on nephron endowment[J]. **Nat Rev Nephrol**, 2023, 19(4): 218-228.

- [28] RANA S, LEMOINE E, GRANGER J P, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives [J]. **Circ Res**, 2019, 124(7): 1094-1112.
- [29] BURTON G J, JAUNIAUX E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction[J]. **Am J Obstet Gynecol**, 2018, 218(2S): S745-S761.
- [30] 鲁金花, 王海滨. 子痫前期基础研究新进展[J]. **中国实用妇科与产科杂志**, 2024, 40(10): 994-1002.
LU Jinhua, WANG Haibin. New progress in basic research on preeclampsia[J]. **Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics**, 2024, 40(10): 994-1002. (in Chinese)
- [31] HEMBERGER M, HANNA C W, DEAN W. Mechanisms of early placental development in mouse and humans[J]. **Nat Rev Genet**, 2020, 21(1): 27-43.
- [32] ROMBERG S I, KREIS N N, FRIEMEL A, et al. Human placental mesenchymal stromal cells are ciliated and their ciliation is compromised in preeclampsia[J]. **BMC Med**, 2022, 20(1): 35.
- [33] RITTER A, ROTH S, KREIS N N, et al. Primary cilia in trophoblastic cells: potential involvement in preeclampsia[J]. **Hypertension**, 2020, 76(5): 1491-1505.
- [34] 杜丽荣, 徐素欣, 邵 兰. 反复自然流产患者绒毛、蜕膜、血清中血管内皮生长因子的表达及绒毛超微结构的研究[J]. **中国妇幼保健**, 2008, 23(19): 2706-2709.
DU Lirong, XU Suxin, SHAO Lan. Study on the expression of vascular endothelial growth factor in villus, decidua and villi ultrastructure in women with recurrent spontaneous abortion[J]. **Maternal and Child Health Care of China**, 2008, 23(19): 2706-2709. (in Chinese)
- [35] HUANG Y, ZHENG X D, LI H. Protective role of SIRT1-mediated Sonic Hedgehog signaling pathway in the preeclampsia rat models[J]. **J Assist Reprod Genet**, 2021, 38(7): 1843-1851.
- [36] BANGS F K, SCHRODE N, HADJANTONAKIS A K, et al. Lineage specificity of primary cilia in the mouse embryo[J]. **Nat Cell Biol**, 2015, 17(2): 113-122.
- [37] WU M, HUANG Y, ZHU Q, et al. Adipose tissue and ovarian aging: potential mechanism and protective strategies[J]. **Ageing Res Rev**, 2022, 80: 101683.
- [38] JIN C, WANG X, YANG J, et al. Molecular and genetic insights into human ovarian aging from single-nuclei multi-omics analyses[J]. **Nat Aging**, 2025, 5(2): 275-290.
- [39] WIEGERING A, RÜTHER U, GERHARDT C. The role of primary cilia in the crosstalk between the Ubiquitin-Proteasome system and autophagy[J]. **Cells**, 2019, 8(3): 241.
- [40] ALUR-GUPTA S, BOLAND M R, BARNHART K T, et al. Postpartum complications increased in women with polycystic ovary syndrome[J]. **Am J Obstet Gynecol**, 2021, 224(3): 280.e1-280280.e13.
- [41] LI Y, XIONG G, TAN J, et al. Aberrant activation of the Hedgehog signaling pathway in granulosa cells from patients with polycystic ovary syndrome[J]. **Bioengineered**, 2021, 12(2): 12123-12134.
- [42] SKINNER M K. Regulation of primordial follicle assembly and development[J]. **Hum Reprod Update**, 2005, 11(5): 461-471.
- [43] ZHANG Y, BEACHY P A. Cellular and molecular mechanisms of hedgehog signalling[J]. **Nat Rev Mol Cell Biol**, 2023, 24(9): 668-687.
- [44] AAD P Y, ECHTERNKAMP S E, SYPHERD D D, et al. The hedgehog system in ovarian follicles of cattle selected for twin ovulations and births: evidence of a link between the IGF and hedgehog systems[J]. **Biol Reprod**, 2012, 87(4): 79.
- [45] SPICER L J, SUDO S, AAD P Y, et al. The hedgehog-patched signaling pathway and function in the mammalian ovary: a novel role for hedgehog proteins in stimulating proliferation and steroidogenesis of theca cells[J]. **Reproduction**, 2009, 138(2): 329-339.
- [46] O'TOOLE S M, PAUL CHAPPLE J. Primary cilia: a link between hormone signalling and endocrine-related cancers?[J]. **Biochem Soc Trans**, 2016, 44(5): 1227-1234.
- [47] LONG X, MIN X, XIAO X, et al. The role of primary cilia in modulating the luteinization process of ovarian granulosa cells in mice[J]. **Int J Mol Sci**, 2025, 26(5): 2138.
- [48] JOHNSON E T, NICOLA T, ROARTY K, et al. Role for primary cilia in the regulation of mouse ovarian function[J]. **Dev Dyn**, 2008, 237(8): 2053-2060.
- [49] HUNTER M I, THIES K M, WINUTHAYANON W. Hormonal regulation of cilia in the female reproductive tract[J]. **Curr Opin Endocr Metab Res**, 2024, 34: 100503.
- [50] ZHU M, IWANO T, TAKEDA S. Estrogen and EGFR pathways regulate Notch signaling in opposing directions for multi-ciliogenesis in the fallopian tube[J]. **Cells**, 2019, 8(8): 933.
- [51] LIANG Y X, LIU L, JIN Z Y, et al. The high concentration of progesterone is harmful for endometrial receptivity and decidualization[J]. **Sci Rep**, 2018, 8(1): 712.
- [52] 颜亚萍. 初级纤毛在小鼠胚胎着床与蜕膜化过程中的动态变化及调节[D]. 广州: 华南农业大学, 2020.
YAN Yaping. The dynamic change and regulation of primary cilia during mouse implantation and decidualization[D]. Guangzhou: South China Agricultural University, 2020. (in Chinese)
- [53] KOEMETER-COX A I, SHERWOOD T W, GREEN J A, et al. Primary cilia enhance kisspeptin receptor signaling on gonadotropin-releasing hormone neurons [J]. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2014, 111(28): 10335-10340.

[本文编辑 余 方 沈 洁]