

机械应力下初级纤毛在骨和颞下颌关节软骨改建中力学感知作用的研究进展

薛晴 齐慧川 胡敏

吉林大学口腔医院正畸科 长春 130021

[摘要] 正畸治疗过程中的牙齿移动和颞下颌关节改建与生物力学息息相关, 涉及到机械力作用下的骨重塑和软骨内稳态的维持。初级纤毛作为机械感受器, 广泛存在于间充质干细胞、成骨细胞、骨细胞、软骨细胞等细胞表面, 在机械应力下通过转导多种信号通路促进间充质干细胞的成骨向分化, 维持成骨细胞的机械敏感性, 促进骨基质的沉积, 上调骨细胞的功能活动, 间接调节破骨细胞的活性, 促进软骨细胞的增殖分化及软骨内骨化等, 在骨-软骨组织改建中发挥重要作用。本文对初级纤毛在机械应力下的牙槽骨改建和颞下颌关节软骨改建中的作用及相关分子机制的研究进展进行综述, 为深入探讨正畸过程中骨和软骨组织的改建机制提供参考。

[关键词] 初级纤毛; 机械转导; 正畸牙齿移动; 颞下颌关节

[中图分类号] R783.5 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2024031



开放科学 (资源服务)
标识码 (OSID)

Research progress of primary cilia in bone remodelling and reconstruction of temporomandibular joint cartilage under mechanical stress

Xue Qing, Qi Huichuan, Hu Min

Dept. of Orthodontics, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China Youth Science Foundation Project (82100956)

Correspondence: Hu Min, Email: humin@jlu.edu.cn

[Abstract] Tooth movement and temporomandibular joint remodelling during orthodontic treatment are typical biomechanical processes that involve bone remodelling and maintenance of cartilage homeostasis. Primary cilia are mechanoreceptors that widely exist on the surface of mesenchymal stem cells (MSCs), osteoblasts, osteocytes, chondrocytes, and other cells. Under mechanical stress, primary cilia could promote the osteogenic differentiation of MSCs and maintain the mechanical sensitivity of osteoblasts. Primary cilia could also promote the deposition of the bone matrix, upregulate the functional activity of osteocytes, and indirectly regulate the activity of osteoclasts. They promote the proliferation, differentiation, and endochondral ossification of chondrocytes by transducing multiple signalling pathways and thus play an important role in bone-cartilage tissue remodelling. This article aims to review the research progress of primary cilia in alveolar bone remodelling and reconstruction of temporomandibular joint cartilage. Relevant molecular mechanisms are discussed. This work provides a reference to further explore the mechanisms of bone and cartilage tissue remodelling during orthodontic treatment.

[Key words] primary cilia; mechanotransduction; orthodontic tooth movement; temporomandibular joint

正畸治疗通过矫治器将适宜的力作用于牙齿、

颌骨或颞下颌关节 (temporomandibular joint, TMJ), 引起牙齿周围支持组织、颌骨或TMJ发生相应的改建, 进而改善牙、颌、颅、面之间的不协调。在正畸牙移动 (orthodontic tooth movement, OTM) 过程中, 矫治力由牙齿传递至牙周膜和牙槽骨, 压力侧牙周膜被压缩, 破骨细胞数

[收稿日期] 2023-06-27; **[修回日期]** 2023-11-10

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金 (82100956)

[作者简介] 薛晴, 硕士, Email: xueqing21@mails.jlu.edu.cn

[通信作者] 胡敏, 教授, 博士, Email: humin@jlu.edu.cn

量增加,形成骨吸收陷窝;张力侧牙周膜被拉伸,以成骨细胞为主的多种细胞机械转导作用增强,促进新骨生成^[1]。对于处在生长发育期的骨性错颌畸形患者,双胎垫矫治器(Twin-Block)、颏兜头帽等矫治器可调节TMJ改建,影响颌骨生长发育,改变骨骼生长方向,从而协调上下颌骨关系。正畸医生了解矫治力的作用机制可以为临床工作提供理论支持,但在正畸治疗过程中口颌系统如何对矫治力产生应答并将其转化为生物化学信号以促进骨—软骨组织改建尚待探明。作为一种高度保守的细胞感受器,初级纤毛广泛存在于间充质干细胞、成骨细胞、骨细胞、软骨细胞等细胞表面,接收物理化学信号、调节多种信号转导,在骨和软骨组织的机械转导中发挥重要作用^[2]。本文就初级纤毛在正畸矫治中机械力作用下的骨改建及TMJ软骨改建中的力学感知作用进行综述,以利于加深对正畸过程中骨—软骨组织改建机制的理解。

1 初级纤毛概述

初级纤毛是一种基于微管的非活动性细胞器,由基体、过渡区、轴突和纤毛膜组成^[3],广泛存在于哺乳动物细胞表面。作为感觉细胞器,初级纤毛中含有多种离子通道和信号受体,感知外界刺激并激活细胞内信号转导,触发各种细胞活动^[4]。初级纤毛不能合成蛋白质,其组装和发挥功能所需的蛋白质需从细胞质转运,这一过程依赖纤毛内转运(intraciliary transport, IFT)^[5]。多种IFT蛋白参与纤毛内的双向转运,IFT-A复合物和IFT-B复合物分别介导从纤毛尖端至底部的逆向转运和从纤毛底部至尖端的正向运输^[6],允许多种信号蛋白在初级纤毛中富集,这种分区使信号通路的激活受到精细的时间和空间调控。刺猬信号(Hedgehog, Hh)通路在骨骼系统发育过程中发挥重要的调控作用,主要由配体蛋白Hh、跨膜受体Patched1(Ptch1)和Smoothed(Smo)、转录因子Gli、丝氨酸/苏氨酸激酶Fused抑制因子Sufu、初级纤毛相关驱动蛋白Kif7等组成,该信号通路中的多种蛋白均定位于初级纤毛。在无Hh配体时,Ptch1定位于初级纤毛基部并抑制Smo进入初级纤毛发挥功能;Gli、Sufu、Kif7在IFT-B复合物的转运作用下聚集于初级纤毛并形成复合物,抑制转录因子Gli的活化;当Hh配体存在时,Ptch1与Hh配体结合

后移出初级纤毛,并解除对Smo的抑制作用,Smo被激活并转移入初级纤毛顶端,使Gli从复合物中被释放,转移入细胞核,激活下游信号转导^[7-8]。此外,初级纤毛还参与Wnt、Hippo、TGF β /BMP等信号转导过程,在机械力调控的骨—软骨组织发育及稳态维持中发挥重要作用^[5,9-10]。

初级纤毛的功能障碍可导致纤毛病,影响身体多种组织和器官,如多囊肾病、Bardet-Biedl综合征、短肋多指和Jeune综合征等^[11-12],部分疾病可伴发严重的骨骼和颅面发育不良。初级纤毛在骨—软骨组织发育过程中的重要性已通过基因敲除动物模型的建立得到了验证:IFT蛋白(IFT88、IFT80、IFT140等)、IFT马达蛋白Kif3a缺失导致的初级纤毛组装或功能障碍可减少力学环境下的骨形成并抑制成骨分化,证实了初级纤毛在成骨细胞机械转导过程中的必要性^[13-14];而敲低Kif3a的表达可以使小鼠髌突软骨细胞中的初级纤毛缺失,髌突狭窄而平坦,骨表面不规则,提示初级纤毛对髌突的软骨内成骨过程至关重要^[15]。

2 初级纤毛在OTM骨改建中的作用

由正畸力引发的OTM是指在张力侧成骨细胞介导的骨形成与压力侧破骨细胞介导的骨吸收的协调作用下,允许牙齿向施力方向移动的一种独特的骨重塑过程,涉及间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞等多种细胞的机械转导。在组织学水平上,除了牵张应力和压应力外,正畸力作用于牙周组织还可导致流体流动变化,即在牙槽骨中,正畸力可转化为腔隙—小管系统中的流体流动改变,进而使细胞受到剪切应力^[16]。因此,张应力、压应力、流体剪切力等常作为体外实验模拟OTM的机械刺激模型。初级纤毛作为机械传感器,在OTM过程中发挥重要作用。

2.1 间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)

在OTM过程中,MSCs向骨重塑部位的迁移对骨稳态的维持至关重要。转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF β 1)和骨桥蛋白(osteopontin, OPN)被认为是MSCs迁移的重要化学诱导剂,而MSCs中TGF β 1的信号转导需要在初级纤毛内启动^[17]。初级纤毛作为化学感受器,可感知OPN的刺激并促进细胞表面受体CD44的定位,进而介导OPN与CD44的结合,随后通过肌动蛋白重塑促进MSCs迁移至骨改建部位,以实现对

骨祖细胞的持续供应^[18]。此外,初级纤毛也参与了MSCs的机械转导过程。使用小干扰RNA (small interfering RNA, siRNA)降低IFT88的表达以抑制初级纤毛形成后,流体剪切应力刺激下, MSCs中成骨早期基因环氧合酶(cyclooxygenase, COX)2和骨形态生成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)2 mRNA的表达显著下降,提示初级纤毛在MSCs中起到促进成骨分化的机械感知作用^[19];而使用药物增加MSCs初级纤毛的数量和长度则可显著提高MSCs的机械敏感性,促进流体剪切应力刺激下的成骨分化^[20]。在对MSCs中初级纤毛介导机械转导的分子机制进行探索的过程中,发现初级纤毛可通过第二信使环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)将机械刺激转化为细胞内生物化学信号,促进早期成骨基因的表达;而cAMP信号在流体剪切力刺激下的激活则依赖位于初级纤毛中的腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)6发挥作用^[21]。在大鼠的OTM过程中,定位于MSCs初级纤毛中的瞬态电位受体香草醛4(transient potential receptor vanilloid 4, TRPV4)^[22]可作为机械感受器通过胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号调节骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/核因子- κ B受体激活蛋白配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)的比例,增强破骨细胞的活性^[23],介导牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)的机械转导。由此可见,作为机械感受器,初级纤毛可维持MSCs的机械敏感性,并促进正畸力下MSCs的成骨分化、间接促进破骨细胞活性。

2.2 成骨细胞

成骨细胞起源于牙周膜中的MSCs,在正畸力刺激下, MSCs中成骨相关基因表达上调,分化为成骨细胞,以促进张力侧骨形成^[24]。机械力刺激可影响初级纤毛的数量、结构或功能并调控相关信号通路,进而对成骨细胞的分化及骨形成发挥相应的促进或抑制作用。

多囊蛋白1(polycystin 1, PC1)和多囊蛋白2(polycystin 2, PC2)是位于初级纤毛上的机械敏感性离子通道蛋白,对成骨细胞样细胞进行短期机械拉伸刺激可激活PC1介导的ERK信号通路并使Runt相关基因2(Runt-related transcription factor 2, RUNX2)表达上调,从而促进成骨分化^[25]。低幅高频振动(low-magnitude high-frequency vibration,

LMHFV)可通过初级纤毛介导COX2-PGE2-EP4信号级联响应机械载荷,促进成骨细胞的合成代谢反应;而初级纤毛也可通过PGE2-EP4信号通路增加IFT88的顺向运输速度以促进初级纤毛的自我修复,调节成骨细胞的机械敏感性^[26]。

已有研究^[27-28]表明, TGF β 1、水合氯醛等可使初级纤毛数量减少、结构破坏、功能受损,进而抑制骨形成。TGF β 1可通过上调组蛋白去乙酰化酶6(histone deacetylase 6, HDAC6)的活性使微管结构脱乙酰化,导致成骨细胞中初级纤毛数量减少、缩短和变形,损害成骨细胞的机械感知能力,降低成骨功能^[27];水合氯醛破坏初级纤毛的结构,降低成骨细胞的机械敏感性,影响LMHFV诱导的成骨反应,抑制成骨细胞的成熟和矿化^[28]。此外, IFT80缺失导致初级纤毛缺失或变短,激活的Smo无法进入初级纤毛,使成骨细胞中Hh-Gli信号转导受阻,而Hh-Gai-RhoA信号表达上调,导致成骨细胞的增殖分化受损,小鼠生长缓慢,骨量显著减少^[13]。在小鼠前成骨细胞中条件性敲除IFT20,初级纤毛数量减少,破坏初级纤毛-神经酰胺蛋白激酶C ζ - β -连环蛋白信号传导,干扰 β -连环蛋白在初级纤毛中的定位,影响成骨细胞的极性和排列,降低其力学性能,使小鼠的骨硬度和骨最大负荷力明显降低^[29]。

以上研究提示,在正畸力作用下,初级纤毛可介导张力侧成骨细胞的机械转导,在维持成骨细胞的机械敏感性、响应机械应力下的成骨分化及骨基质的沉积中发挥重要作用。

2.3 骨细胞

作为成骨细胞分化的终末细胞,骨细胞嵌入矿化的骨基质中,是正畸骨重塑过程中的主要机械感受细胞,可通过旁分泌、间隙连接等途径调节成骨细胞、破骨细胞等细胞的活动,协调张力侧骨形成和压力侧骨吸收的过程,维持骨重塑的稳态^[30-31]。流体剪切应力通过初级纤毛-AC-cAMP轴介导骨细胞的机械转导,增加负荷诱导的骨形成并改变骨小梁形态^[32]。初级纤毛是成骨细胞和骨细胞中甲状旁腺激素1型受体(parathyroid hormone 1 receptor, PTH1R)发挥作用的重要介质。在流体剪切力刺激下, PTH1R移位入初级纤毛,介导成骨细胞和骨细胞的机械应答。具体而言, PTH1R通过初级纤毛调节成骨反应,增加成骨细胞数量、减少凋亡,以维持骨量并促进新骨形成^[33];在骨细胞中, PTH1R通过初级纤毛调节

CXC趋化因子配体5 (CXC chemokine ligand 5, CXCL5) 和白细胞介素 (interleukin, IL)-6的分泌, 抑制破骨细胞的募集和分化, 从而调节骨细胞-破骨细胞间的相互作用^[34]。PTH1R通过初级纤毛以Gli-1依赖性方式减少细胞死亡, 促进骨细胞存活^[33]。据此推测, 在正畸力作用下, 初级纤毛可通过介导骨细胞的机械转导直接调节骨细胞自身功能活动, 通过旁分泌等机制间接促进成骨细胞活性并抑制破骨细胞分化, 在张力侧新骨形成中发挥重要作用, 但其具体分子机制尚未完全阐明。药理学研究表明, 初级纤毛的形成与骨细胞的机械传导性能成正相关^[35], 如非诺多泮可显著延长骨细胞中初级纤毛长度、促进AC6的表达, 增强骨细胞的机械转导^[31], 未来或可作为药物治疗加速正畸牙移动的新靶点。

2.4 破骨细胞

破骨细胞起源于造血干细胞, 通过分泌酸及蛋白水解酶降解细胞外基质蛋白, 形成骨吸收陷窝, 使牙齿移动成为可能^[36]。破骨细胞的形成受到多因素的调节, 其中RANKL/RANK/OPG信号起到核心调控作用^[37]。PC1是初级纤毛上Ca²⁺通道复合物的的重要组成部分, 在小鼠颌面部条件性敲除PC1后构建OTM模型, 可观察到压力侧破骨细胞缺失, 牙齿无移动, 提示初级纤毛可通过PC1参与调节破骨细胞的形成^[38]。然而, 目前普遍认为破骨细胞表面无初级纤毛^[39], 初级纤毛可能通过影响骨细胞、成骨细胞的机械性能, 改变OPG/RANKL比例, 间接调节破骨细胞活性^[37]。

2.5 牙周膜细胞 (periodontal ligament cells, PDLs)

PDLs表面可观察到初级纤毛的表达。慢病毒转染PDLs使IFT88沉默后, 初级纤毛消失, 成骨基因表达量显著下降, 提示初级纤毛可能参与PDLs的成骨分化过程^[40]。此外, 初级纤毛还可介导BBS7-Shh信号轴影响细胞迁移、维持机械刺激下的牙周膜稳态^[41]。

初级纤毛作为机械感受器可提高MSCs、成骨细胞和骨细胞的机械敏感性, 促进MSCs的成骨分化及成骨细胞的成熟、矿化和骨基质的沉积, 增强骨细胞和成骨细胞、破骨细胞的相互作用以调节骨形成和骨吸收的平衡, 维持骨稳态; 然而初级纤毛在正畸力介导下的骨重塑过程中发挥作用的具体分子机制仍需深入研究。此外, 基于体内环境的差异, 尚需更多体内实验以验证初级纤毛在OTM过程中所发挥的机械转导作用。

3 初级纤毛在力学环境下TMJ改建中的作用

关节软骨作为TMJ的重要组成部分, 具有分泌软骨基质、缓冲应力、负重和维持关节正常活动的功能, 其发育受机械应力、炎症、渗透压、信号转导等多因素调控^[42]。软骨细胞是关节软骨的主要细胞, 具有生物力学反应性, 初级纤毛可参与软骨细胞的生物力学信号转导^[43], 在TMJ的生长发育、改建及疾病发生中起到重要作用。

初级纤毛从软骨细胞表面延伸并与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 接触。在细胞内, 初级纤毛与高尔基体关系紧密, 在ECM-初级纤毛-高尔基体信号轴中充当“桥梁”作用, 帮助软骨细胞感知ECM信号并将其传递给高尔基体, 进而调节软骨基质或信号蛋白的分泌^[42]。IFT20在髁突软骨细胞的顺式高尔基体中表达, 对软骨细胞初级纤毛的形成至关重要, 通过介导Hh信号调节X型胶原的表达, 影响髁突软骨细胞的成熟^[44]。

机械刺激可使初级纤毛弯曲或发生长度改变, 随即触发离子通道的开放或相关信号通路的激活, 使软骨细胞对机械应力产生适应性应答。在流体剪切力作用下, 位于初级纤毛上的PC1和PC2表达上调并形成离子门控复合物, 增强软骨细胞的机械敏感性, 促进Ca²⁺内流, 启动细胞内信号级联反应^[45]。免疫荧光染色显示Piezo1集中分布于髁突软骨细胞 (mandibular condyle chondrocyte, MCC) 初级纤毛的基底部, 在拉伸张力刺激下, MCC初级纤毛中的压电型机械敏感离子通道组件1 (piezoelectric channel 1, Piezo1) 通道蛋白被激活, 促进Ca²⁺内流, 并与IFT88协同作用以调节MCC的分化^[46]。此外, 流体剪切应力可使间隙连接蛋白43 (connexin 43, Cx43) 半通道开放并介导前列腺素E₂等小分子物质进出细胞, 从而实现软骨细胞与ECM之间的物质交换及信息传递^[47]。由此可见, 机械力刺激可激活软骨细胞初级纤毛中PC1/2、Piezo1、Cx43等离子通道, 提高细胞机械敏感性, 在促进软骨细胞分化, 抑制软骨基质降解, 维持软骨内稳态中发挥重要作用。

除上述离子通道外, 初级纤毛还可介导细胞内信号转导使软骨细胞产生机械应答。目前研究较为明确的是Hh信号, 其对软骨细胞的增殖和分化至关重要。适度的循环拉伸应变可激活关节软骨细胞中Hh信号通路并通过初级纤毛依赖的方式

影响血小板反应蛋白重组整合素金属蛋白酶5 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif 5, ADAMTS5) 的表达;而高强度的机械刺激可促进HDAC6介导的初级纤毛的解聚,初级纤毛长度明显缩短,进而抑制Hh信号的表达,提示Hh信号表达具有机械刺激强度敏感性及初级纤毛长度敏感性,高强度刺激下初级纤毛的解聚及Hh信号表达下调可能是软骨细胞的一种保护机制,以减少软骨基质的降解^[48]。除Hh信号外,初级纤毛也可介导其他信号通路在软骨细胞的机械转导中发挥作用。适度的机械负荷通过初级纤毛-ATP-嘌呤钙信号-ERK1/2信号轴诱导Cbp/p300与Glu/Asp富羧基末端结构域相互作用的反式激活剂2(Cbp/P300 interacting transactivator with Glu/Asp rich carboxy-terminal domain 2, CITED2)的反式激活,抑制软骨细胞中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达,从而发挥抗分解代谢作用^[49]。有研究^[50]表明:IFT88条件性缺失的生长发育期大鼠,在机械应力下生长板区肥大软骨细胞的数量显著增加而软骨细胞分化减少,软骨吸收和矿化受损;进一步的机制研究提示:IFT88通过调节血管内皮生长因子的机械敏感性表达,促进软骨中血管生成,破骨细胞招募,以及软骨的吸收和矿化。

在骨关节炎的发生发展进程中,初级纤毛也发挥了重要的调控作用。炎症区膝关节软骨的软骨细胞中,初级纤毛的数量增加,长度变长^[51];而初级纤毛的伸长可受到炎症因子IL-1的促进,细胞对流体剪切应力的敏感性随之增加,加速炎症的进展^[52]。与之相反,生理范围内的机械刺激则可发挥抗炎作用。10%循环拉伸应变可直接或通过TRPV4间接激活HDAC6,使初级纤毛内的微管蛋白去乙酰化,初级纤毛解聚,进而阻断IL-1 β 诱导的一氧化氮、前列腺素E2的释放及炎症信号的传导,发挥抗炎作用^[43,53]。

上述研究表明,初级纤毛可介导TMJ软骨细胞的机械转导,在软骨细胞的增殖分化、软骨内骨化等生理活动及炎症等病理活动中发挥重要作用,但具体分子机制尚未达成共识。

目前初级纤毛作为力学感受器在OTM骨改建和TMJ软骨改建方面的相关研究较少,且其具体调控机制仍不明确。相关研究多为体外研究,难以模拟体内复杂的受力环境,未来需构建更精确的体外和体内研究模型。可以确定的是,初级纤

毛在正畸骨重塑、TMJ改建过程中发挥重要作用,未来可能作为加速正畸牙齿移动或TMJ相关疾病治疗的潜在靶点。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

4 参考文献

- [1] Deng LZ, Chen YL, Guo JS, et al. Roles and mechanisms of YAP/TAZ in orthodontic tooth movement [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(11): 7792-7800.
- [2] Qin L, Liu W, Cao HL, et al. Molecular mechanosensors in osteocytes[J]. *Bone Res*, 2020, 8: 23.
- [3] Teves ME, Strauss JF 3rd, Sapao P, et al. The primary cilium: emerging role as a key player in fibrosis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2019, 21(6): 29.
- [4] Chinipardaz Z, Liu M, Graves DT, et al. Role of primary cilia in bone and cartilage[J]. *J Dent Res*, 2022, 101(3): 253-260.
- [5] 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.
- [6] Nakayama K, Katoh Y. Architecture of the IFT ciliary trafficking machinery and interplay between its components[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2020, 55(2): 179-196.
- [7] Bangs F, Anderson KV. Primary cilia and mammalian hedgehog signaling[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(5): a028175.
- [8] Yang N, Li L, Eguether T, Sundberg JP, et al. Intraflagellar transport 27 is essential for hedgehog signaling but dispensable for ciliogenesis during hair follicle morphogenesis[J]. *Development*, 2015, 142(12): 2194-2202.
- [9] Clement CA, Ajbrou KD, 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.
- [10] Lee KH. Involvement of Wnt signaling in primary cilia assembly and disassembly[J]. *FEBS J*, 2020, 287(23): 5027-5038.
- [11] Reiter JF, Leroux MR. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(9): 533-547.

- [12] Horani A, Ferkol TW. Understanding primary ciliary dyskinesia and other ciliopathies[J]. *J Pediatr*, 2021, 230: 15-22.e1.
- [13] Kaku M, Komatsu Y. Functional diversity of ciliary proteins in bone development and disease[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, 15(2): 96-102.
- [14] Tao DK, Xue H, Zhang CY, et al. The role of IFT140 in osteogenesis of adult mice long bone[J]. *J Histochem Cytochem*, 2019, 67(8): 601-611.
- [15] Kinumatsu T, Shibukawa Y, Yasuda T, et al. TMJ development and growth require primary cilia function [J]. *J Dent Res*, 2011, 90(8): 988-994.
- [16] Li Y, Zhan Q, Bao MY, et al. Biomechanical and biological responses of periodontium in orthodontic tooth movement: up-date in a new decade[J]. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 20.
- [17] Labour MN, Riffault M, Christensen ST, et al. TGF β 1-induced recruitment of human bone mesenchymal stem cells is mediated by the primary cilium in a SMAD3-dependent manner[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35542.
- [18] Lee MN, Song JH, Oh SH, et al. The primary cilium directs osteopontin-induced migration of mesenchymal stem cells by regulating CD44 signaling and Cdc-42 activation[J]. *Stem Cell Res*, 2020, 45: 101799.
- [19] Hoey DA, Tormey S, Ramcharan S, et al. Primary cilia-mediated mechanotransduction in human mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(11): 2561-2570.
- [20] Corrigan MA, Ferradaes TM, 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.
- [21] Johnson GP, Stavenschi E, Eichholz KF, et al. Mesenchymal stem cell mechanotransduction is cAMP dependent and regulated by adenylyl cyclase 6 and the primary cilium[J]. *J Cell Sci*, 2018, 131(21): jes222737.
- [22] Corrigan MA, Johnson GP, Stavenschi E, et al. TRPV4-mediates oscillatory fluid shear mechanotransduction in mesenchymal stem cells in part via the primary cilium[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3824.
- [23] Jin SS, He DQ, Wang Y, et al. Mechanical force modulates periodontal ligament stem cell characteristics during bone remodelling via TRPV4[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(10): e12912.
- [24] Monnouchi S, Maeda H, Yuda A, et al. Mechanical induction of interleukin-11 regulates osteoblastic/cementoblastic differentiation of human periodontal ligament stem/progenitor cells[J]. *J Periodontal Res*, 2015, 50(2): 231-239.
- [25] Yuan X, Serra RA, Yang SY. Function and regulation of primary cilia and intraflagellar transport proteins in the skeleton[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1335(1): 78-99.
- [26] Li YH, Zhu D, Yang TY, et al. Crosstalk between the COX2-PGE2-EP4 signaling pathway and primary cilia in osteoblasts after mechanical stimulation [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(6): 4764-4777.
- [27] Ehnert S, Sreekumar V, Aspera-Werz RH, et al. TGF- β 1 impairs mechanosensation of human osteoblasts via HDAC6-mediated shortening and distortion of primary cilia[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(6): 653-663.
- [28] Li YH, Zhu D, Cao ZB, et al. Primary cilia respond to intermittent low-magnitude, high-frequency vibration and mediate vibration-induced effects in osteoblasts[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(1): C73-C82.
- [29] Lim J, Li XH, 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.
- [30] Uda Y, Azab E, Sun NY, et al. Osteocyte mechanobiology[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, 15(4): 318-325.
- [31] Spasic M, Duffy MP, Jacobs CR. Fenoldopam sensitizes primary cilia-mediated mechanosensing to promote osteogenic intercellular signaling and whole bone adaptation[J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(5): 972-982.
- [32] Duffy MP, Sup ME, Guo XE. Adenylyl cyclase 3 regulates osteocyte mechanotransduction and primary cilium[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 573: 145-150.
- [33] Martín-Guerrero E, Tirado-Cabrera I, Buendía I, et al. Primary cilia mediate parathyroid hormone receptor type 1 osteogenic actions in osteocytes and osteoblasts via Gli activation[J]. *J Cell Physiol*,

- 2020, 235(10): 7356-7369.
- [34] Tirado-Cabrera I, Martin-Guerrero E, Heredero-Jimenez S, et al. PTH1R translocation to primary cilia in mechanically-stimulated osteocytes prevents osteoclast formation via regulation of CXCL5 and IL-6 secretion[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(10): 3927-3943.
- [35] Ding D, Yang X, Luan HQ, et al. Pharmacological regulation of primary cilium formation affects the mechanosensitivity of osteocytes[J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 107(6): 625-635.
- [36] Kim JM, Lin CJ, Stavre Z, et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis[J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2073.
- [37] Ono T, Nakashima T. Recent advances in osteoclast biology[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 325-341.
- [38] Shalish M, Will LA, Fukai, et al. Role of polycystin-1 in bone remodeling: orthodontic tooth movement study in mutant mice[J]. *Angle Orthod*, 2014, 84(5): 885-890.
- [39] Sánchez I, Dynlacht BD. Cilium assembly and disassembly[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(7): 711-717.
- [40] 蒋思琪, 尹凤英, 张璠, 等. 初级纤毛对人牙周膜细胞成骨相关基因表达的影响[J]. *口腔医学研究*, 2018, 34(1): 10-13.
- Jiang SQ, Yin FY, Zhang F, et al. Effect of primary cilia on expression of osteogenic-related genes of human periodontal ligament cells[J]. *J Oral Sci Res*, 2018, 34(1): 10-13.
- [41] Chang PE, Li SJ, Kim HY, et al. BBS7-SHH signaling activity regulates primary cilia for periodontal homeostasis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 796274.
- [42] Tao FH, Jiang T, Tao H, et al. Primary cilia: versatile regulator in cartilage development[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(3): e12765.
- [43] Fu S, Meng H, Inamdar S, et al. Activation of TRPV4 by mechanical, osmotic or pharmaceutical stimulation is anti-inflammatory blocking IL-1 β mediated articular cartilage matrix destruction[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(1): 89-99.
- [44] Kitami M, Yamaguchi H, Ebina M, et al. IFT20 is required for the maintenance of cartilaginous matrix in condylar cartilage[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(1): 222-226.
- [45] Salinas EY, Aryaei A, Paschos N, et al. Shear stress induced by fluid flow produces improvements in tissue-engineered cartilage[J]. *Biofabrication*, 2020, 12(4): 045010.
- [46] Zhang ZY, Sa GL, Wang Z, et al. Piezo1 and IFT88 synergistically regulate mandibular condylar chondrocyte differentiation under cyclic tensile strain[J]. *Tissue Cell*, 2022, 76: 101781.
- [47] Zhang J, Zhang HY, Zhang M, et al. Connexin43 hemichannels mediate small molecule exchange between chondrocytes and matrix in biomechanically-stimulated temporomandibular joint cartilage[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(6): 822-830.
- [48] Thompson CL, Chapple JP, Knight MM. Primary cilia disassembly down-regulates mechanosensitive hedgehog signalling: a feedback mechanism controlling ADAMTS-5 expression in chondrocytes[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(3): 490-498.
- [49] He Z, Leong DJ, Zhuo Z, et al. Strain-induced mechanotransduction through primary cilia, extracellular ATP, purinergic calcium signaling, and ERK1/2 transactivates CITED2 and downregulates MMP-1 and MMP-13 gene expression in chondrocytes[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(5): 892-901.
- [50] Coveney CR, Samvelyan HJ, Miotla-Zarebska J, et al. Ciliary IFT88 protects coordinated adolescent growth plate ossification from disruptive physiological mechanical forces[J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(6): 1081-1096.
- [51] Barsch F, Niedermaier T, Mamilos A, et al. Physiological and pathophysiological aspects of primary cilia—a literature review with view on functional and structural relationships in cartilage[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4959.
- [52] Estell EG, Murphy LA, Silverstein AM, et al. Fibroblast-like synoviocyte mechanosensitivity to fluid shear is modulated by interleukin-1 α [J]. *J Biomech*, 2017, 60: 91-99.
- [53] Fu S, Thompson CL, Ali A, et al. Mechanical loading inhibits cartilage inflammatory signalling via an HDAC6 and IFT-dependent mechanism regulating primary cilia elongation[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(7): 1064-1074.