# Shh信号通路对舌味蕾发育更新及舌癌的调控作用

钟峰波 吴淋娜 陈雅娟\* 王冰梅\*

(福建师范大学生命科学学院,福建省发育与神经生物学重点实验室,福州 350117)

摘要 Shh(sonic hedgehog)信号通路是Hedgehog信号通路家族成员之一,在哺乳动物的器官 发育中决定着细胞命运、增殖与分化。舌味蕾主要位于舌背面,是行使味觉感知功能的承担者。 舌味蕾具有4种不同类型的味觉细胞。在舌味蕾的早期发育以及成熟味蕾的更新过程中,Shh信号 通路关键因子的异常表达可导致舌味蕾发育缺陷以及功能异常。同时,当该信号通路被异常激活 时,会促进舌癌的发生与发展。该文主要阐述了Shh信号通路对哺乳动物舌味蕾发育、更新及舌癌 发生、发展的调控作用。

关键词 Shh信号通路; 舌味蕾; 发育; 更新; 舌癌

# Regulation of Shh Signaling Pathway on the Development and Renewal of Tongue Taste Buds and Tongue Cancer

ZHONG Fengbo, WU Linna, CHEN Yajuan\*, WANG Bingmei\*

(Fujian Key Laboratory of Developmental and Neuro Biology, College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China)

**Abstract** Shh (sonic hedgehog) signaling pathway is one of the Hedgehog signaling pathway family. During the development of mammalian organs, Shh signaling pathway controls cell fate, proliferation and differentiation. Tongue taste buds are mainly located on the dorsal of the tongue and are the bearers of taste perception. Tongue taste buds have 4 different types of taste cells. Shh signaling pathway plays an important regulatory role in the early development of tongue taste buds and the renewal of adult taste buds. The abnormal expression of key factors of this signaling pathway can lead to defects in tongue taste papilla development and abnormal taste bud function. At the same time, when the signal pathway is abnormally activated, it will cause the occurrence and development of adult tongue tumors. This paper mainly expounds the regulatory role of Shh signaling pathway on the development and renewal of taste buds in mammalian tongue and the occurrence and development of tongue cancer.

Keywords Shh signaling pathway; tongue taste buds; development; renewal; tongue cancer

舌是哺乳动物口腔中的多功能器官,参与了 咀嚼、吞咽、发声和味觉感知等一系列的生理过 程。其中,味觉感知是借助位于舌背面味觉乳头 (taste papillae)中的味蕾(taste bud)结构进行的。舌 味蕾经历胚胎期的发育及出生后的渐渐成熟,在成 体阶段还会处于不断更新的状态<sup>[1]</sup>。舌味蕾的发育 与更新受到了多种信号分子的调控,包括Shh(sonic hedgehog)、Wnt(wingless-type mmtv integration site) 和 Sox2(sry-box transcription factor 2)等<sup>[2-4]</sup>。其中, Shh信号通路的过度激活或者抑制均会导致舌味蕾的结构改变,影响内部味觉细胞的正常更新,进而引起哺乳动物对不同味觉刺激反应能力的下降及舌生

Received: March 11, 2022 Accepted: April 6, 2022

收稿日期: 2022-03-11 接受日期: 2022-04-06

福建省自然科学基金(批准号: 2019J01278、2016J01144)资助的课题

<sup>\*</sup>通讯作者。Tel: 0591-22868193, E-mail: cyj288@fjnu.edu.cn; Tel: 0591-22868193, E-mail: bmwang@fjnu.edu.cn

This work was supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (Grant No.2019J01278, 2016J01144)

<sup>\*</sup>Corresponding authors. Tel: +86-591-22868193, E-mail: cyj288@fjnu.edu.cn; Tel: +86-591-22868193, E-mail: bmwang@fjnu.edu.cn



A: Shh信号关闭; B:Shh信号开启。 A: Shh signal OFF; B:Shh signal ON.



理功能受损。Shh信号表达异常也与舌癌的发生发 展相关。本文就Shh信号通路在舌味蕾发育与更新 中的调节机制以及Shh信号通路与舌癌进展之间的 关系进行介绍。

#### 1 Shh信号通路

Shh(sonic hedgehog)、Ihh(india hedgehog)和 Dhh(desert hedgehog)是Hedgehog信号通路家族的三 个成员,其中Shh信号通路在动物细胞分化、器官发 育和肿瘤发生中起到了关键作用<sup>[5]</sup>。当细胞外缺少 Shh配体时,12次跨膜蛋白受体Ptch1(patched1)位于 初始纤毛(primary cilia, PC)的基部, 阻碍7次跨膜蛋 白受体 Smo(smoothened)进入初始纤毛。Smo活性 受到抑制后,细胞质中的全长神经胶质瘤相关基因 的致癌基因(full-length glioma-associated oncogene, GliFL)与融合抑制因子(suppressor of fused, SUFU) 结合形成复合物,该复合物被蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)、糖原合成激酶3(glycogen synthase kinase-3, GSK3)和酪蛋白激酶1(casein kinase 1, CK1) 等磷酸化,其中GliFL被水解为Gli阻遏物(gli repressor, GliR), GliR在细胞质中累积并进入细胞核内阻 碍核内靶基因的正常转录<sup>[6]</sup>(图1A)。

当细胞外存在Shh配体时,Shh配体与细胞膜上的Ptch1受体蛋白结合,Shh-Ptch1复合物在溶酶体中被降解。Smo将不受Ptch1抑制,在初始纤毛中积累,并向SUFU发送信号。细胞质中的GliFL不与SUFU形成复合物,而是形成Gli激活物(gli activator,GliA),

GliA由细胞质向细胞核转移并与靶基因启动子结合,激活下游靶基因的转录<sup>[6]</sup>(图1B)。

### 2 舌味蕾

#### 2.1 舌味蕾的分布、数量与细胞组成

哺乳动物舌味蕾分布于菌状乳头(fungiform papillae)、轮廓状乳头(circumvallate papillae)和叶状 乳头(foliate papillae)中<sup>[7-8]</sup>。人和小鼠菌状乳头位于 舌背面的前三分之二区域,与无味蕾结构的丝状乳 头(filiform papillae)交错分布,轮廓状乳头位于舌背 面的后三分之一的区域,鼠舌仅有一个轮廓状乳头 位于中间,人舌有多个轮廓状乳头呈"V"字型均匀 排列,叶状乳头分布在轮廓状乳头是"V"字型均匀 排列,叶状乳头分布在轮廓状乳头中所具有的味蕾数 量不等。鼠舌单个菌状乳头包含1至2个味蕾,人舌 菌状乳头味蕾数量多达10个,轮廓状乳头与叶状乳 头中味蕾数量较多,可以达几百个(图2A)。

舌味蕾在正常情况下呈现为洋葱状的多细胞结构,单个舌味蕾具有40至100个数量不等的味觉细胞(taste receptor cells, TRCs),成熟的味觉细胞具有微绒毛(microvillus)能延伸至味孔(taste pore),且味觉细胞可分为4种不同类型:I型、II型、III型和IV型细胞<sup>[9]</sup>。不同类型的味觉细胞,在舌味蕾中的形态和所承担的功能有所不同(图2B)<sup>[10]</sup>。其中,I型细胞通常被描述为类神经胶质细胞,细胞核高度内卷呈锯齿状,形状不规则,最大的特征是存在薄的层状突起包裹着其他味觉细胞或神经突起,且顶端逐渐变细并形成



A:小鼠舌味乳头与味蕾分布; B:小鼠舌味蕾形态及细胞类型。

A: distribution of taste papilla and taste buds in mouse tongue; B: morphology and cell types of mouse tongue taste buds. 图2 小鼠舌味蕾分布与味觉细胞类型(根据参考文献[7]修改)

Fig.2 Distribution of taste buds and types of taste cells in mouse tongue (modified from reference [7])

多个微绒毛,它是味蕾内部数量最多的一类细胞群体。在之前的研究中,I型细胞能够表达外核苷酸酶 NTPase2,可分解II型细胞在味觉激发期间释放的神 经递质ATP,且表现出星型胶质细胞的特征,涉及神 经递质的分解和再摄取,还参与了味蕾内部K<sup>+</sup>和CL<sup>-</sup>等离子的调节<sup>[11-12]</sup>。最新的研究发现,I型细胞能够 感知化学刺激并且通过GABA(gamma-aminobutyric acid)或其他神经递质的释放参与突触信号传导,类 似于CNS(central nervous system)三联突触的神经胶 质细胞<sup>[13]</sup>。

II型细胞形状呈梭形,具有相对圆形和光滑的 细胞核,顶端为单个细长的微绒毛,具有不同的G 蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptors, GPCR) 可通过级联反应感知甜、苦和鲜三种不同的味觉 刺激<sup>[10]</sup>。II型细胞的一部分亚群能够表达甜味和鲜 味受体家族Tas1Rs来感知甜味和鲜味,其中Tas1R2 和Tas1R3组合能够感受甜味觉,Tas1R1和Tas1R3 组合能够感受鲜味觉,而另一部分II型细胞亚群表 达Tas2Rs, 可以感知苦和高盐味觉<sup>[7]</sup>。II型细胞不 具有传统囊泡介导的突触传递特征,而是味觉刺 激物激活 GPCR促进 PLCβ2(phospholipase Cβ2)和 IP3R3(inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 3) 介导的级联反应影响细胞内Ca<sup>2+</sup>的释放,进而激活 TRPM5(transient receptor potential cation channel subfamily m member 5)通道导致强去极化激活Na+ 通道产生动作电位,从而控制CALHM1(calcium homeostasis modulator 1)和CALMH3(calcium homeostasis modulator 3)形成的电压门控通道调节ATP的 释放[14-16]。

III型细胞具有细长的细胞核,核膜具有明显的内陷,顶端是单个粗壮微绒毛与II型细胞相比向外延伸得更远,且细胞内具有清晰的囊泡,是味蕾中唯一与神经纤维形成经典突触连接的细胞,可以感知酸味觉和咸味觉,因此其也被称为突触前细胞<sup>[10]</sup>。 III型细胞通过OTOP1(otopetrin1)通道使酸味刺激(H<sup>+</sup>)进入细胞并协同Kir2.1(inward rectifier K<sup>+</sup>)通道,进而激活Na<sup>+</sup>通道将酸刺激转导为膜去极化,触发动作电位,激活电压门控Ca<sup>2+</sup>通道,最后在突触处以Ca<sup>2+</sup>依赖性胞吐释放神经递质<sup>[6,17]</sup>。除了对酸味觉的感知外,一部分III型细胞还对高盐味觉有反应,能够激活Na<sup>+</sup>通道<sup>[15]</sup>。另外相关研究发现,III型细胞中存在一类广泛响应的细胞,既对H<sup>+</sup>刺激有反应,也可以通过依赖PLCβ3(phospholipase Cβ3)对苦味、甜味或鲜味物质作出反应<sup>[18]</sup>。

IV型细胞则是位于基底层圆形的、经过有丝分裂后还尚未成熟的细胞,能够分泌Shh蛋白,是I、II 和III型味觉细胞的前体细胞<sup>[8]</sup>。除了以上4种类型的 味觉细胞外,味蕾中还存在一类通过表达上皮钠通 道(epithelial sodium channel, ENaC)和CALMH3来感 知钠味觉(咸味觉)的细胞,该类细胞与其他类型的味 觉细胞所表达的标记物不同,所以独立于上述4种味 觉细胞,具体该把它归为哪类还有待进一步研究<sup>[19]</sup>。

#### 2.2 舌味蕾的发育更新过程

哺乳动物舌发育是外胚层来源的上皮细胞与神 经嵴来源的间充质细胞相互作用的结果。舌味蕾的 发育有多个阶段:以小鼠菌状乳头味蕾为例,胚胎发 育到11.5天至12天(E11.5~12)时,第一鳃弓的两侧出 现轻微肿胀,表面覆盖一层均匀的上皮,此时舌雏形 基本形成; E12.5~14.5, 舌乳头原基开始形成, 表面覆 盖一层柱状上皮; E14.5~16.5, 上皮开始内陷, 形成间 质核心, 神经侵入上皮, 舌乳头基本形成; E17.5, 舌味 觉乳头的顶端开始出现未成熟的味蕾结构, 出现不 同类型味觉细胞的标记物; 出生后1周内, 舌味蕾成 熟, 且定位于菌状乳头<sup>[1,8]</sup>。

成熟的舌味蕾中,味觉细胞有一定的生命周期, 不同类型的味觉细胞的寿命变化很大,较短的2天、 较长的24天,并且研究显示Ⅲ型细胞比Ⅱ型细胞寿命 要更长[8,20]。为了维持味蕾的正常生理功能,味觉细 胞处于不断更新的状态。味觉细胞更新源自于舌上 皮基底层的味觉祖细胞(lingual progenitor),这些祖细 胞具有干细胞(stem cell)的特点,能够不断地自我更 新。目前对味觉祖细胞群的鉴定已经取得了一些显 著的成果,研究结果显示这些祖细胞能够特异地表 达一些分子标记,如KRT5(keratin 5)、KRT14(keratin 14), SOX2(sry-box transcription factor 2), GLI1, LGR5(leucine rich repeat containing g protein-coupled receptor 5)和LGR6(leucine rich repeat containing g protein-coupled receptor 6)等<sup>[9]</sup>。通过遗传谱系示踪 技术发现,带有KRT5、SOX2、GLI1和LGR5标记的 祖细胞能够在味蕾和非味觉上皮中长期存在,但阳 性标记所持续的时间有所不同[21-24]。进一步研究发 现,带有LGR5阳性的单个祖细胞离体培养能够分化 出不同类型的味觉细胞和舌的类器官[25]。这说明了 LGR5阳性细胞具有高度的干细胞的特征,是一个成 熟的味觉祖细胞标记物。最新的一项研究表明, 位 于味乳头下方的结缔组织核心和von Ebner's腺体中 的SOX10(sry-box transcription factor 10)阳性细胞可 能是新的味觉祖细胞,且该祖细胞主要分化为III型 细胞<sup>[26]</sup>。长期以来的研究认为,味觉祖细胞在经过 细胞分裂后,转化为味觉前体细胞即IV型细胞,再由 IV型细胞经细胞分化,成为I、II和III型成熟的味觉 细胞[9]。

舌味蕾发育和更新过程受到了众多信号通路 的调控,其中Shh信号通路在舌味蕾发育、味觉细胞 分化和味蕾更新中扮演了重要的角色,且研究得较 为深入,也取得一系列的成果,接下来主要对Shh信 号通路在舌味蕾发育更新中的调控作用展开阐述。

# 3 Shh信号通路对舌味蕾发育的调控作用

在上文的论述中可以得知,哺乳动物舌味蕾存

在于舌背面的味觉乳头,且其是舌味蕾形成和维持 的必要结构。因此,对舌味蕾早期发育的探索关键 在于对舌味乳头形态发生的研究,该过程涉及了多 种分子信号通路的调控,其中Shh通路对舌味乳头的 形态发生发挥了重要的作用。

舌发育期间, Shh信号通路相关关键因子在舌 味乳头特定表达,预示了Shh通路在舌味乳头发育期 间发挥作用。小鼠中, E12时Shh配体、Ptch受体以 及下游的Gli1转录因子在舌上皮弥散分布, E13.5至 妊娠后期, Shh局限于乳头上皮表达, Ptch和Gli1局限 于乳头上皮及下方的间充质层<sup>[27]</sup>。大鼠中, E13时, Shh信号在舌体前部呈弥散分布, E14~E16, Shh信号 逐渐定位于乳头原基,随着味乳头的形成和不断成 熟, Shh信号仅局限于味乳头的顶端区域<sup>[28]</sup>。Shh信 号的表达模式不仅仅局限于啮齿动物,本实验室也 对Shh信号相关因子在人舌的表达情况进行探究,前 期工作显示Shh信号在人舌味乳头早期发育的表达 也具有类似的规律。在大鼠体外胚胎舌移植的研究 中,加入Shh信号抑制剂cyclopamine和jervine会导致 菌状乳头的数量增加一倍,并且在原舌乳头间区域 (inter-papilla territories)特别是后舌部位产生大量异 位菌状乳头,说明Shh信号对决定菌状乳头的发生位 置有重要作用<sup>[29]</sup>。进一步研究发现, Shh信号在体内 可能通过抑制视黄酸信号来调控舌菌状乳头的大小 和定位。在体内敲除舌上皮中Smo基因后, Shh信号 降低导致了视黄酸信号增强,并且舌体前部出现异 位的菌状乳头且乳头大小明显增大[30]。

以上研究表明, 哺乳动物舌发育过程中Shh信 号在舌菌状乳头中特定表达, 且Shh信号表达异常 将导致舌菌状乳头的数量增多, 大小增大。因此, Shh信号的正常表达对于调控味乳头的大小、数量 和位置至关重要, 是舌味蕾早期正常发育的关键因 素。

### 4 Shh信号通路对舌味蕾更新的调控作用

成熟味蕾内的味觉细胞的平均寿命为10天,为 了维持正常的生理功能,需要不断地补充味觉细胞, Shh信号通路在这个过程中发挥了关键作用<sup>[8]</sup>。早期 研究显示,舌味蕾成熟后,舌上皮中Shh信号的表达 逐渐局限于味觉细胞,且这部分细胞后来被鉴定主 要为IV型细胞,而Shh受体蛋白Ptch1和下游的Gli1 转录因子在味蕾周围表达角蛋白K14(keratin 14)的 上皮区域即味觉祖细胞区域特定表达<sup>[31]</sup>。这预示着 味觉祖细胞通过响应来自舌味蕾内IV型味觉细胞的 Shh信号来参与味蕾更新。

进一步研究显示,在成年小鼠舌上皮抑制Shh 信号通路Gli1转录因子表达后, 菌状乳头形态异常, 味蕾变小甚至缺失,味蕾周围增殖细胞数量明显下 降,后舌轮廓状乳头形态大小无明显变化,但同样 无法维持正常的味蕾结构,说明舌上皮Shh信号受 到抑制后味觉细胞分化和味蕾更新受到抑制[32]。在 成年小鼠舌上皮中过表达外源Shh基因则会导致舌 上皮中无味蕾区域形成味蕾样结构,这些异位味蕾 具有与内源性味蕾一样的细胞组成和分化机制,即 味觉祖细胞分化为I、II、III型味觉细胞,说明Shh 信号在舌上皮的表达有助于味蕾的更新<sup>[33]</sup>。Gli2是 Shh信号的主要转录激活因子。然而当持续性地激 活舌上皮中的Gli2后,舌背面80%的菌状乳头丢失 味蕾、剩下的20%中味蕾结构异常,呈现为尺寸变小, 细胞排列混乱且出现细胞增殖异常这与Shh外源过 表达情况不同<sup>[31]</sup>。所以, Gli2作为Shh信号的转录激 活因子对舌味蕾更新的调控作用还有待进一步的 探讨。Hedgehog相互作用蛋白(hedgehog-interacting protein, HHIP)是Shh信号通路的内源性拮抗剂。最 新的研究表明, HHIP蛋白在无味蕾结构的丝状乳头 中表达,但当Shh信号被抑制时在异常的菌状乳头中 也能够检测到HHIP的表达,且其与舌味蕾中Shh阳 性细胞的缺失相关,说明舌上皮味蕾结构的维持需 要Shh信号的参与<sup>[34]</sup>。Shh信号不仅在小鼠舌上皮中 表达,而且在支配菌状乳头味蕾的神经元中也表达。 研究发现, 敲除成年小鼠神经元的Shh基因可导致呈 圆锥型形态的异常菌状乳头数量增加,味蕾变大[35]。 另一项研究中,条件性敲除小鼠舌神经来源的shh导 致小鼠再生味蕾数量显著减少[36]。

以上研究表明,成体舌味蕾的更新与舌上皮及舌神经中的Shh信号正常表达紧密相关。若舌中Shh信号 缺失,则舌味蕾无法正常更新和维持。而当舌上皮Shh 信号过度激活将导致非乳头区域产生异位味蕾。

## 5 Shh同其他信号通路对舌味蕾更新的调 控作用

#### 5.1 Shh与Wnt/β-catenin信号通路

Wnt/β-catenin信号通路即Wnt经典通路,它在 细胞增殖、分化、极性以及细胞命运等决定胚胎发 育和组织稳态的阶段起关键作用。在成熟味蕾中, β-catenin在4种不同类型味觉细胞中均有表达,并且 在味觉细胞分化过程中能够调控IV型味觉细胞分化 为I、II和III型味觉细胞<sup>[37-38]</sup>。所以,β-catenin正常表 达是味觉细胞正常分化的前提,对味蕾的更新至关 重要。

激活成年小鼠舌上皮中β-catenin信号将产生 过量且异位的Shh阳性的IV型味觉细胞<sup>[38]</sup>。如果条 件性敲除味蕾祖细胞中的β-catenin信号,会使Shh阳 性IV型味觉细胞消失,进而导致味蕾受损<sup>[39]</sup>。成年 小鼠舌上皮β-catenin信号的增强会使Shh信号上调, 而Shh信号反过来也会抑制β-catenin信号的传导<sup>[40]</sup>。 以上研究结果表明,Shh和Wnt/β-catenin信号的相互 调节是味觉细胞的分化和味蕾的更新必不可少的关 键因素。

#### 5.2 Shh与Sox2信号

Sox2属于Sox(sry-related hmg-box)家族成员,是 一种HMG盒转录因子,在多种器官组织的发育和干 细胞维持分化过程发挥了重要的作用。Sox2在味觉 祖细胞和部分成熟味觉细胞中表达,通过Sox2遗传 谱系追踪证实,Sox2阳性表达的基底细胞作为味觉 和非味觉舌上皮细胞的来源<sup>[41]</sup>。

抑制成年小鼠舌上皮的Shh信号会导致味蕾 Sox2表达降低,味蕾数量显著减少<sup>[4]</sup>。Shh信号位于 Sox2的上游,能够调控味觉祖细胞Sox2的表达水平, 决定了味觉祖细胞的分化命运,影响味蕾更新。研 究结果表明,Shh信号对Sox2的调控是味觉细胞分化 和味蕾更新的重要因素。

#### 6 Shh信号通路与舌癌

Shh信号通路的异常表达会引发舌发育阶段 味乳头和味蕾形态发育缺陷,还会对成体舌味蕾更 新造成影响,引发舌功能失常。另外,成体阶段中 舌Shh信号失控不仅对味蕾更新产生影响,还会推 动舌相关疾病的进展如舌癌,对人体造成更大的损 伤。舌癌主要是舌鳞状细胞癌(tongue squamous cell carcinoma, TSCC),一种常见的恶性口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC),具有淋巴结转 移或远处器官转移的特点,因此患者的总生存率较 低<sup>[42-44]</sup>。近些年,TSCC的发病率在人群中呈上升趋 势,尤其是女性和年轻人<sup>[45-46]</sup>。虽然针对TSCC的治 疗方法(主要是手术、放疗和化疗的联合治疗)有了 重要的发展,但TSCC的死亡率仍处于较高水平<sup>[47]</sup>。 所以,对于TSCC的临床治疗亟需新的方法和手段。

在之前的研究中,ZHAO等<sup>[48]</sup>对包含39例 TSCC的74例OSCC及癌旁组织样本中SHH、GLI1、 MMP-9(matrix metallopeptidase 9)和E-cadherin的表 达进行表征,发现SHH信号相关因子在TSCC组织 中高表达并通过升高MMP-9表达和降低E-cadherin 表达来促进肿瘤侵袭转移,且发现GLI1是TSCC侵 袭转移的关键。另一项研究发现,相较于癌旁组织, SHH、PTCH1、GLI1和GLI2在TSCC组织和SAS舌 鳞癌细胞中高表达,并且利用Shh信号通路抑制剂 Cyclopamine能够分别在体外和体内抑制SAS细胞 和异种肿瘤移植块的生长,且Shh信号还参与肿瘤 血管生成<sup>[49]</sup>。以上对TSCC肿瘤组织及相关细胞系 的研究,说明了Shh信号的激活会加速TSCC增殖、 EMT进程和肿瘤血管生成,促进TSCC的生长、转移 和侵袭。

赖氨酸去甲基化酶8(lysine demethylase 8, KDM8)是组蛋白去甲基化酶家族的最新成员,参 与肿瘤发生,能够作用于细胞周期蛋白来调控癌细 胞增殖<sup>[50]</sup>。相关研究显示, Shh信号的激活会引起 KDM8的表达水平提高,说明KDM8可能是Shh信号 通路调控TSCC的下游靶标,但两者在舌癌的作用机 制有待进一步研究<sup>[51]</sup>。半乳糖凝集素3(Gal3)是碳水 化合物结合蛋白的一员, 与许多组织中的肿瘤发生 密切相关<sup>[52]</sup>。相关研究显示, Shh信号表达与Gal3+++ 小鼠舌癌发生密切相关,并且Gal3能够介导Shh信号 对舌癌的调控作用<sup>[53]</sup>。β-Catenin是Wnt经典信号通 路的关键因子,在舌肿瘤组织中高表达,对TSCC的 增殖、迁移和EMT等具有重要的调控作用<sup>[54]</sup>。最 新一项研究表明,在TSCC细胞系CAL-27和SCC-15 中抑制SHH表达能够通过降低GSK3β的磷酸化水平 而降低β-Catenin的表达,并显著降低了TSCC的增殖 和迁移能力<sup>[55]</sup>。说明在TSCC中, Shh信号可能处于 β-Catenin的上游, 且能够介导 $\beta$ -Catenin的表达来调 控TSCC的增殖和迁移,但两者间的具体作用机制还 需要更加深入的探讨。以上研究说明, Shh信号通 路与其他信号通路或因子的串扰对TSCC的发生发 展至关重要,所以靶向抑制Shh信号或可作为一种 TSCC潜在的治疗方法。

临床上,Shh信号抑制剂相关药物已运用于其 他癌症治疗,可在很大程度上提高肿瘤的治疗效果,

但Shh同样是味蕾更新的重要通路,因此用药的同时 患者容易出现味觉障碍的副作用<sup>[56]</sup>。味觉障碍的发 生使患者无法正常辨认食物味道,进食受到重大的 影响,这与患者发病率和死亡率增加有重要关联<sup>[57]</sup>。 所以,针对Shh信号通路在癌症治疗和临床药物开发 中所发挥的作用,仍需要研究人员进行全面的探索。

### 7 结语与展望

综上所述,我们认为Shh信号通路在味乳头发 育、味蕾更新和舌癌发生的过程中发挥了关键的作 用。若Shh信号发生异常, 舌味蕾的结构与功能均受 到影响,在成体中Shh信号异常表达也会促进舌癌的 进展。哺乳动物舌发育是动态的,不同的发育阶段会 受到不同的信号通路的调控,对Shh信号通路的深入 探究对了解舌相关疾病的机制和治疗具有重要的意 义。但是,目前Shh信号在调控味蕾发育、更新和舌 癌进展中还存在以下问题: (1) Shh信号通路在调控菌 状乳头味蕾发育的报道较多,但对于轮廓状乳头和叶 状乳头的味蕾发育的作用机制的研究甚少; (2) Shh信 号通路与其他信号通路(如Wnt)如何协调调控味蕾发 育和更新以及通路之间的具体机制有待进一步的发 掘; (3) 舌神经中是否存在其他信号分子与Shh共同调 控味蕾更新仍有待进一步的研究; (4) Shh信号通路与 其他信号之间的串扰对舌癌发生发展的影响以及研 发设计相关抗肿瘤药剂有待进一步探索。总之, Shh 信号通路在味蕾发育和更新分子机制的研究,将为理 解人类器官发育的分子机理奠定基础,同时为舌癌的 发生和治疗提供重要的理论依据。

#### 参考文献 (References)

- BARLOW L A. The sense of taste: development, regeneration, and dysfunction [J]. WIREs Mech Dis, 2021, doi: 10.1002/ wsbm.1547.
- [2] LIU F, THIRUMANGALATHU S, GALLANT N M, et al. Wntbeta-catenin signaling initiates taste papilla development [J]. Nat Genet, 2007, 39(1): 106-12.
- [3] GOLDEN E J, LARSON E D, SHECHTMAN L A, et al. Onset of taste bud cell renewal starts at birth and coincides with a shift in SHH function [J]. eLife, 2021, doi: 10.7554/eLife.64013.
- [4] CASTILLO-AZOFEIFA D, SEIDEL K, GROSS L, et al. SOX2 regulation by hedgehog signaling controls adult lingual epithelium homeostasis [J]. Development, 2018, doi: 10.1242/ dev.164889.
- [5] SIGAFOOS A N, PARADISE B D, FERNANDEZ-ZAPICO M E. Hedgehog/GLI signaling pathway: transduction, regulation, and implications for disease [J]. Cancers, 2021, 13(14): 3410.

- [6] SKODA A M, SIMOVIC D, KARIN V, et al. The role of the hedgehog signaling pathway in cancer: a comprehensive review [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2018, 18(1): 8-20.
- [7] JANG J H, KWON O, MOON S J, et al. Recent advances in understanding peripheral taste decoding I: 2010 to 2020 [J]. Endocrinol Metab, 2021, 36(3): 469-77.
- [8] BARLOW L A. Progress and renewal in gustation: new insights into taste bud development [J]. Development, 2015, 142(21): 3620-9.
- [9] FINGER T E, BARLOW L A. Cellular diversity and regeneration in taste buds [J]. Curr Opin Physiol, 2021, 20: 146-53.
- [10] YANG R, DZOWO Y K, WILSON C E, et al. Three-dimensional reconstructions of mouse circumvallate taste buds using serial blockface scanning electron microscopy: I. Cell types and the apical region of the taste bud [J]. J Comp Neurol, 2020, 528(5): 756-71.
- [11] ROPER S D, CHAUDHARI N. Taste buds: cells, signals and synapses [J]. Nat Rev Neurosci, 2017, 18(8): 485-97.
- [12] KINNAMON S C, FINGER T E. Recent advances in taste transduction and signaling [J]. F1000Res, 2019, doi: 10.12688/ f1000research.21099.1.
- [13] RODRIGUEZ Y A, ROEBBER J K, DVORYANCHIKOV G, et al. "Tripartite synapses" in taste buds: a role for type I glial-like taste cells [J]. J Neurosci, 2021, 41(48): 9860-71.
- [14] MA Z, TARUNO A, OHMOTO M, et al. CALHM3 is essential for rapid ion channel-mediated purinergic neurotransmission of GPCR-mediated tastes [J]. Neuron, 2018, 98(3): 547-61,e10.
- [15] TARUNO A, NOMURA K, KUSAKIZAKO T, et al. Taste transduction and channel synapses in taste buds [J]. Pflugers Arch, 2021, 473(1): 3-13.
- [16] ROMANOV R A, LASHER R S, HIGH B, et al. Chemical synapses without synaptic vesicles: purinergic neurotransmission through a CALHM1 channel-mitochondrial signaling complex [J]. Sci Signal, 2018, doi: 10.1126/scisignal.aao1815.
- [17] TENG B, WILSON C E, TU Y H, et al. Cellular and neural responses to sour stimuli require the proton channel otop1 [J]. Curr Biol, 2019, 29(21): 3647-56,e5.
- [18] DUTTA BANIK D, BENFEY E D, MARTIN L E, et al. A subset of broadly responsive type III taste cells contribute to the detection of bitter, sweet and umami stimuli [J]. PLoS Genet, 2020, doi: 10.1371/journal.pgen.1008925.
- [19] NOMURA K, NAKANISHI M, ISHIDATE F, et al. All-electrical Ca<sup>2+</sup>-independent signal transduction mediates attractive sodium taste in taste buds [J]. Neuron, 2020, 106(5): 816-29,e6.
- [20] PEREA-MARTINEZ I, NAGAI T, CHAUDHARI N. Functional cell types in taste buds have distinct longevities [J]. PLoS One, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0053399.
- [21] OHMOTO M, LEI W, YAMASHITA J, et al. SOX2 regulates homeostasis of taste bud cells and lingual epithelial cells in posterior tongue [J]. PLoS One, 2020, doi: 10.1371/journal. pone.0240848.
- [22] ARNOLD K, SARKAR A, YRAM M A, et al. Sox2<sup>+</sup> adult stem and progenitor cells are important for tissue regeneration and survival of mice [J]. Cell Stem Cell, 2011, 9(4): 317-29.
- [23] LIU H, LU M, GUTHRIE K M. Anterograde trafficking of neurotrophin-3 in the adult olfactory system *in vivo* [J]. Exp Neurol, 2013, 241: 125-37.

- [24] YEE K K, LI Y, REDDING K M, et al. Lgr5-EGFP marks taste bud stem/progenitor cells in posterior tongue [J]. Stem Cells, 2013, 31(5): 992-1000.
- [25] REN W, LEWANDOWSKI B C, WATSON J, et al. Single Lgr5or Lgr6-expressing taste stem/progenitor cells generate taste bud cells *ex vivo* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(46): 16401-6.
- [26] YU W, ISHAN M, YAO Y, et al. SOX10-cre-labeled cells under the tongue epithelium serve as progenitors for taste bud cells that are mainly type III and keratin 8-low [J]. Stem Cells Dev, 2020, 29(10): 638-47.
- [27] HALL J M, HOOPER J E, FINGER T E. Expression of sonic hedgehog, patched, and Gli1 in developing taste papillae of the mouse [J]. J Comp Neurol, 1999, 406(2): 143-55.
- [28] LIU H X, MACCALLUM D K, EDWARDS C, et al. Sonic hedgehog exerts distinct, stage-specific effects on tongue and taste papilla development [J]. Dev Biol, 2004, 276(2): 280-300.
- [29] MISTRETTA C M, LIU H X, GAFFIELD W, et al. Cyclopamine and jervine in embryonic rat tongue cultures demonstrate a role for Shh signaling in taste papilla development and patterning: fungiform papillae double in number and form in novel locations in dorsal lingual epithelium [J]. Dev Biol, 2003, 254(1): 1-18.
- [30] EL SHAHAWY M, REIBRING C G, NEBEN C L, et al. Cell fate specification in the lingual epithelium is controlled by antagonistic activities of sonic hedgehog and retinoic acid [J]. PLoS Genet, 2017, doi: 10.1371/journal.pgen.1006914.
- [31] LIU H X, ERMILOV A, GRACHTCHOUK M, et al. Multiple Shh signaling centers participate in fungiform papilla and taste bud formation and maintenance [J]. Dev Biol, 2013, 382(1): 82-97.
- [32] ERMILOV A N, KUMARI A, LI L, et al. Maintenance of taste organs is strictly dependent on epithelial hedgehog/GLI signaling [J]. PLoS Genet, 2016, doi: 10.1371/journal.pgen.1006442.
- [33] CASTILLO D, SEIDEL K, SALCEDO E, et al. Induction of ectopic taste buds by SHH reveals the competency and plasticity of adult lingual epithelium [J]. Development, 2014, 141(15): 2993-3002.
- [34] KUMARI A, LI L, ERMILOV A N, et al. Unique lingual expression of the Hedgehog pathway antagonist hedgehog-interacting protein in filiform papillae during homeostasis and ectopic expression in fungiform papillae during hedgehog signaling inhibition [J]. Dev Dyn, 2022, 251(7): 1175-95.
- [35] CASTILLO-AZOFEIFA D, LOSACCO J T, SALCEDO E, et al. Sonic hedgehog from both nerves and epithelium is a key trophic factor for taste bud maintenance [J]. Development, 2017, 144(17): 3054-65.
- [36] LU W J, MANN R K, NGUYEN A, et al. Neuronal delivery of Hedgehog directs spatial patterning of taste organ regeneration [J].
  Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(2): E200-E9.
- [37] GAILLARD D, BARLOW L A. Taste bud cells of adult mice are responsive to Wnt/beta-catenin signaling: implications for the renewal of mature taste cells [J]. Genesis, 2011, 49(4): 295-306.
- [38] GAILLARD D, XU M, LIU F, et al. beta-catenin signaling biases multipotent lingual epithelial progenitors to differentiate and acquire specific taste cell fates [J]. PLoS Genet, 2015, doi: 10.1371/ journal.pgen.1005208.
- [39] GAILLARD D, BOWLES S G, SALCEDO E, et al. β-catenin is

required for taste bud cell renewal and behavioral taste perception in adult mice [J]. PLoS Genetics, 2017, doi: 10.1371/journal. pgen.1006990.

- [40] SCHNEIDER F T, SCHANZER A, CZUPALLA C J, et al. Sonic hedgehog acts as a negative regulator of  $\beta$ -catenin signaling in the adult tongue epithelium [J]. Am J Pathol, 2010, 177(1): 404-14.
- [41] OHMOTO M, REN W, NISHIGUCHI Y, et al. Genetic lineage tracing in taste tissues using Sox2-creERT2 strain [J]. Chem Senses, 2017, 42(7): 547-52.
- [42] CAI X, HUANG J. Distant metastases in newly diagnosed tongue squamous cell carcinoma [J]. Oral Dis, 2019, 25(7): 1822-8.
- [43] COLONIA-GARCIA A, SALAZAR-PELAEZ L M, SERNA-ORTIZ C A, et al. Prognostic value of lymphovascular and perineural invasion in squamous cell carcinoma of the tongue [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2022, 133(2): 207-15.
- [44] BARRETT A W, PRATT M K, SASSOON I, et al. Perineural and lymphovascular invasion in squamous cell carcinoma of the tongue [J]. J Oral Pathol Med, 2021, 50(1): 32-8.
- [45] SATGUNASEELAN L, ALLANSON B M, ASHER R, et al. The incidence of squamous cell carcinoma of the oral tongue is rising in young non-smoking women: an international multiinstitutional analysis [J]. Oral Oncol, 2020, doi: 10.1016/ j.oraloncology.2020.104875.
- [46] BEST D L, SPRESSER W, SHIVERS P, et al. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a case series and literature review [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2021, 79(6): 1270-86.
- [47] YU M, XIAO L, CHEN Y, et al. Identification of a potential target for treatment of squamous cell carcinoma of the tongue: follistatin [J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2020, 58(4): 437-42.
- [48] FAN H X, WANG S, ZHAO H, et al. Sonic hedgehog signaling may promote invasion and metastasis of oral squamous cell carcinoma by activating MMP-9 and E-cadherin expression [J]. Med Oncol, 2014, doi: 10.1007/s12032-014-0041-5.
- [49] KURODA H, KURIO N, SHIMO T, et al. Oral squamous cell

carcinoma-derived sonic hedgehog promotes angiogenesis [J]. Anticancer Res, 2017, 37(12): 6731-7.

- [50] HSIA D A, TEPPER C G, POCHAMPALLI M R, et al. KDM8, a H3K36me2 histone demethylase that acts in the cyclin A1 coding region to regulate cancer cell proliferation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(21): 9671-6.
- [51] YIN X N, MA Y S, DU J, et al. Sonic hedgehog signaling enhanced the expression of histone demethylase, lysine-specific demethylase 8 in the head and neck squamous cell carcinoma cell line SCC-6 [J]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 2013, 48(2): 77-80.
- [52] SANT'ANA J M, CHAMMAS R, LIU F T, et al. Activation of the Wnt/beta-catenin signaling pathway during oral carcinogenesis process is not influenced by the absence of galectin-3 in mice [J]. Anticancer Res, 2011, 31(9): 2805-11.
- [53] DE OLIVEIRA SANTOS D, LOYOLA A M, CARDOSO S V, et al. Hedgehog signaling pathway mediates tongue tumorigenesis in wild-type mice but not in Gal3-deficient mice [J]. Exp Mol Pathol, 2014, 97(3): 332-7.
- [54] 王冰梅, 付旺, 钟峰波, 等. wnt/β-catenin信号通路对舌味觉乳 头发育及舌癌的调控作用[J]. 福建师范大学学报: 自然科学 版(WANG B M, FU W, ZHONG F B, et al. Regulation of wnt/ β-catenin signaling pathway on taste papilla development and tongue cancer [J]. Journal of Fujian Normal University, Natural Science Edition), 2020, 36(3): 37-44.
- [55] PANPAN Y, CONGSHAN L, QIN Z, et al. Notum promotes proliferation and migration of oral squamous cell carcinoma via Shh/p-GSK3β/β-catenin pathway [J]. Research Square, 2021, doi: org/10.21203/rs.3.rs-957503/v1.
- [56] GAILLARD D, BARLOW L A. A mechanistic overview of taste bud maintenance and impairment in cancer therapies [J]. Chem Senses, 2021, doi: 10.1093/chemse/bjab011.
- [57] PUGNALONI S, VIGNINI A, BORRONI F, et al. Modifications of taste sensitivity in cancer patients: a method for the evaluations of dysgeusia [J]. Support Care Cancer, 2020, 28(3): 1173-81.