

# 胃肠苦味受体与胃肠动力相关性的研究进展<sup>\*</sup>

王曼莉<sup>1</sup> 孙志广<sup>2\*\*</sup>

(1. 南京中医药大学第二附属医院, 江苏 南京 210000; 2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210000)

**摘要:**苦味受体(Bitter taste receptor, TAS2R)是一类能够感受苦味觉的G-蛋白偶联受体(GPCR),在口腔、肠道、气道、尿道、血管平滑肌、神经系统、甲状腺等多处表达。通过回顾近年来国内外报道的胃肠道TAS2Rs与胃肠平滑肌收缩、胃肠激素之间的关系,认为不同的TAS2R根据表达部位和配体的不同而发挥不同的功能,胃肠苦味受体激活后,可以影响胃肠平滑肌的收缩、胃肠激素的释放、胃酸的分泌等,从而发挥影响胃排空、调整胃肠道运动、调节血糖稳态、影响机体代谢的作用。而在中医药中,苦味中药亦在消化系统疾病发挥着不可替代的作用,苦降辛开、苦辛通降等方法迄今仍是胃肠道疾病的常用治法,文章对苦味中药以TAS2R作为靶点治疗胃肠疾病提出设想。

**关键词:**苦味受体;胃肠动力;胃肠激素;苦味中药;中药药性理论

**中图分类号:**R284 **文献标识码:**A **文章编号:**2096-1340(2022)02-0132-05

**DOI:**10.13424/j.cnki.jstcm.2022.02.029

苦味受体(bitter taste receptors, TAS2R)是一类能被苦味觉信号分子激活的G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR),最先在口腔中被鉴定出来,此后的数十年里又陆续在口外组织包括肠道、气道、尿道、血管平滑肌、神经系统、甲状腺等多处被发现<sup>[1-7]</sup>。TAS2R家族包括29种亚型<sup>[8]</sup>,绝大多数在胃肠道有表达。苦味受体可被不同的化合物激活,这些化合物称为苦味受体的配体,它们种类繁多,结构各异,属于不同的化学家族,如多肽、氨基酸、脂肪酸、酒精、类固醇、内酯和类黄酮,存在于食品和食源性产品、毒物和药物中。TAS2R对不同配体的反应能力,以及这些TAS2R从味蕾到呼吸、生殖、胃肠和神经系统等各种系统的多样化分布,支持这样一个观点,即不同的TAS2R根据表达部位和配体的不同而发挥不同的功能。大量文献表明,胃肠苦味受体与胃泌素、瘦素、生长抑素、胆囊收缩素、促胃动素、胰高血糖素等多种胃肠激素以及胃肠平滑肌运动、胃酸分泌、神经传导等因素有密切联系,从而影响胃肠功能。

## 1 影响胃肠平滑肌的收缩

胃容受性(gastric accommodation, GA)是一项

重要的生理功能,GA障碍与功能性消化不良等胃肠动力性疾病密切相关。有研究发现,给豚鼠口服或灌胃低剂量的TAS2R激动剂DB(denatonium benzoate)可增强GA。而大剂量的DB则显著抑制豚鼠的GA,与安慰剂组相比,DB还使健康受试者出现早饱感<sup>[9]</sup>。苦味物质对GA的影响与胃肠平滑肌的收缩有关。Avau等<sup>[10]</sup>研究发现,在较低浓度时DB可以导致小鼠胃底平滑肌收缩,在较高浓度时则出现明显的松弛作用。Janssen等<sup>[11]</sup>亦发现,苦味受体激动剂对小鼠离体胃平滑肌条的收缩有直接抑制作用。

## 2 影响胃肠激素的释放

TAS2R对胃肠动力的影响,不仅与其直接作用于平滑肌的收缩有关,还与胃肠激素有关。苦味受体激动剂可以调控胃动素(motilin)、胃饥饿素(Ghrelin)、胆囊收缩素(CCK)、胰高血糖素样肽1(GLP-1)的释放等。因此,可以认为TAS2R通过多种机制调控胃肠动力。

**2.1 对胆囊收缩素(CCK)释放的影响** 传统观点认为苦味的进化是为了拒绝摄入潜在的有毒物

<sup>\*</sup> 基金项目:国家自然科学基金项目(82074312)

<sup>\*\*</sup> 通讯作者:孙志广,教授。E-mail:zhiguangsun@sina.com

质。胆囊收缩素(CCK)是一种由肠内分泌I细胞分泌的胃肠激素,它在调节食物摄入量方面起着重要作用,注射CCK会减少人类和动物的食物摄入量<sup>[12]</sup>。肠道中苦味受体的激活可以导致CCK的释放<sup>[13]</sup>。苦味物质1,10-Phenanthroline可以特异性地激活苦味受体TAS2R5并增加CCK地释放,导致大鼠摄食量的减少<sup>[14]</sup>,奎宁(Quinine)也可以增加健康受试者胆囊收缩素的释放并减少其卡路里摄入量<sup>[15]</sup>,啤酒花中的苦味物质成熟啤酒花苦酸(MHBA)亦可以被特定的人苦味受体(TAS2R1、8、10)识别,从而促进CCK的释放<sup>[16]</sup>。基于CCK在限制肠道运动和食物摄入量方面的已知作用,Jeon等<sup>[17]</sup>人进一步研究了苦味受体激活限制食物摄入的信号转导机制,他们发现苦味受体和ATP结合盒转运蛋白B1(ATP-binding cassette B1, ABCB1)在肠道宿主中起着重要的相互关联的防御作用:潜在的有毒的食物被表达TAS2R的内分泌细胞“感知”,该细胞分泌CCK作为响应,然后,CCK作用于肠细胞,通过增加ABCB1外排活性来限制饮食中的苦味受体激动剂的吸收,可能提供了类似的保护措施来限制许多其他口服摄入的药物或有毒物质,这些物质既是其他TAS2R的激动剂,又是ABCB1的底物。

**2.2 对胃动素(motilin)的影响** 胃动素为消化道激素之一,其作用是促进和影响胃肠运动及胃肠道对水、电解质的运输<sup>[18]</sup>,这种生理作用主要通过激发消化间期肌电活动Ⅲ相,促进胃强力收缩和小肠分节运动,该运动可周期性产生并向小肠远端传播,从而可加速小肠的传递时间,另外胃动素尚有增加结肠运动的作用,故血浆胃动素水平升高,肠道蠕动加速,使肠内容物通过加快。健康受试者服用苦味受体激动剂奎宁后,血浆胃动素水平的升高受到明显抑制,胃窦运动也受到抑制<sup>[19]</sup>。

**2.3 对胰高血糖素样肽-1(GLP-1)释放的影响** 诸多研究表明可以通过苦味受体途径调节血糖稳态。GLP-1是一种有效的抗高血糖激素,在抑制胰高血糖素分泌的同时诱导依赖葡萄糖的胰岛素分泌。GLP-1还可抑制胰岛B细胞凋亡,刺激胰岛素分泌B细胞的增殖和分化,抑制胃的分泌和运动,

这会延迟胃排空,从而促进饱腹感,帮助减肥<sup>[20]</sup>。苦味物质DB、6-PTU、1,10-phenanthroline可以激活TAS2R从而导致GLP-1的释放<sup>[21-22]</sup>,DB激活苦味受体诱导GLP-1的分泌是磷脂酶C(phospholipase C, PLC)和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)依赖性的。6-PTU更被认为是糖尿病治疗的新型有效药物<sup>[23]</sup>。一项有趣的荟萃分析显示<sup>[24]</sup>,每天喝20~30 g啤酒与显著降低患2型糖尿病的风险有关,这可能与啤酒苦味的主要来源——啤酒花衍生物激活苦味受体释放GLP-1有关。啤酒花异胡萝卜酮的纯衍生物KDT501是Tas2r108的特异性配体,它可以诱导小鼠肠道GLP-1的释放,经KDT501灌胃的小鼠代谢综合征的症状明显减轻,血ALT及AST水平亦有下降<sup>[25]</sup>。中药方面,多篇文献报道黄连的主要苦味来源小檗碱可以激活TAS2Rs诱导GLP-1分泌,从而起到降血糖的作用<sup>[26-28]</sup>;来源于葛根芩连汤的清化颗粒通过激活糖尿病小鼠胃肠道表达的T2R5,诱导GLP-1的分泌来调节血糖稳态<sup>[29]</sup>。上述报道使得TAS2R正成为一种治疗糖尿病、调节胃动力潜在的新靶点。不过,介导GLP-1释放的亚细胞信号通路还没有得到充分的探索,这值得进一步研究。

**2.4 对胃饥饿素释放的影响** 虽然苦味受体激活可视为机体拒绝摄入有毒物质的信号,但也有用苦味化合物刺激消化、刺激食欲、增加胃液分泌的例子,比如将苦艾酒作为餐前开胃酒。胃饥饿素(Ghrelin)是一种具有促胃肠动力特性的饥饿激素,Ghrelin通过Ghrelin受体发出信号,刺激食物摄入,减少脂肪利用,刺激体重增加,即使在机体并不缺乏热量的情况下,Ghrelin也可能通过增强对食物的欲望而增加对食物的摄入。Ghrelin对胃肠运动也有重要影响,这可能与食欲信号有关。它在禁食状态下引起强烈的“饥饿”收缩,起源于胃,向远端移动,并加速人的胃排空<sup>[30-31]</sup>。但控制胃Ghrelin分泌的因素尚不清楚。Janssen等<sup>[11]</sup>发现,灌胃TAS2R激动剂可使小鼠血浆Ghrelin水平升高,同时,灌胃给药TAS2R激动剂增加了小鼠前30 min的摄食量,进食量的暂时性增加之后是一个持续的下降(随后的4 h),这与胃排空受到抑制

有关。上文提到,T2R 激动剂对胃肠平滑肌收缩有直接抑制作用,而 Ghrelin 的分泌增加能部分抵消这种延迟。

### 3 影响神经传导

腔内注射 T2R 配体可以诱导孤束核迷走神经传入神经元的激活,这些神经元已知会影响胃肠功能,以及行为的改变,包括抑制进食、回避和延缓胃排空<sup>[32]</sup>。

综合上述,苦味信号激活苦味受体可以影响平滑肌收缩、影响胃肠激素释放、影响神经传导,这种影响并非单向的抑制或促进,而是多方面的综合作用,从而影响胃肠动力、调节机体代谢。

我国传统医学中,多种中草药中的苦味物质对特定的苦味受体有相当明显的激活作用<sup>[33]</sup>,如小檗碱增加 GLP-1 的分泌,菟菜素、马钱子碱、罂粟碱、土的宁和育亨宾都能引起钙离子浓度的显著增加,这都是由苦味受体特异性地介导的<sup>[34]</sup>。苦味理论及苦味药物在中医临床中应用十分广泛。中医认为苦能燥、能泄、能坚,其泻下、泻火、泄气、降气的作用使苦味中药在治疗胃肠动力疾病方面发挥重要作用。杨超<sup>[35]</sup>对治疗功能性消化不良(FD)的高频中药和方剂进行了总结,结论显示排在前 29 味的高频中药里,有 15 味是苦味药;常用方剂里,排名前五的柴胡疏肝散、半夏泻心汤、四逆散、香砂六君子汤以及枳实消痞汤无一不是以苦味药为主。不少以苦味中药为主的方剂经研究发现对胃肠动力有调节作用,以辛开苦降的代表方半夏泻心汤为例,多篇报道皆表明其能提高 FD 大鼠血浆胃动素、胃饥饿素水平,还能提高 FD 患者血清胃泌素水平,降低血浆 SP(血浆 p 物质)的含量及胃窦黏膜降钙素基因相关肽(CGRP)的表达,能够显著增强 FD 大鼠的胃排空,降低内脏敏感性等<sup>[36-38]</sup>。

除在胃肠动力方面的作用,胃肠道 TAS2R 的作用还值得进一步挖掘,比如有研究认为 TAS2R 在维持饮食、体重和健康微生物群之间的平衡方面发挥了作用<sup>[39]</sup>,导致肥胖的原因可能是苦味受体与肠道细菌相互作用,影响食物摄入和肠道运动。这一观点使得 T2Rs 用来预防或治疗肥胖症

成为可能,比如开发上调或阻断 T2Rs 的药物。还有研究发现苦味受体与胃肠炎症间也有关系,比如 TAS2R38 的激动剂 goitrin 选择性抑制了外周血单个核细胞(PBMC)上的 TAS2R38 的肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的分泌<sup>[40]</sup>。

基于上述研究结果,胃肠苦味受体具有显著的病理生理学意义,使得苦味受体作为药物作用的靶点为许多治疗提供新思路,尤其是胃肠动力相关性疾病。中药五味理论是自然药味与功效作用的统一,苦味中药的特性与苦味受体的作用表现出了一定的一致性,若能抓住上述线索,选择临床应用广泛、疗效确切的苦味中药或方剂,以胃肠苦味受体作为靶点,在分子、细胞、器官、动物实验等层面研究其关联机制,既可为中药药性理论提供事实依据,也可能在功能性胃肠病甚至更多胃肠疾病的治疗上取得突破性进展。

### 参考文献

- [1] Depoortere I. Taste receptors of the gut: emerging roles in health and disease[J]. Gut, 2014, 63(1): 179-190.
- [2] Lee RJ, Kofonow JM, Rosen PL, et al. Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2014, 124(3): 1393-1405.
- [3] Deckmann K, Krasteva-Christ G, Rafiq A, et al. Cholinergic urethral brush cells are widespread throughout placental mammals[J]. International Immunopharmacology, 2015, 29(1): 51-56.
- [4] Liu X, Gu F, Jiang L, et al. Expression of bitter taste receptor Tas2r105 in mouse kidney[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, 458(4): 733-738.
- [5] Lund TC, Kobs AJ, Kramer A, et al. Bone marrow stromal and vascular smooth muscle cells have chemosensory capacity via bitter taste receptor expression[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58945.
- [6] Voigt A, Bojahr J, Narukawa M, et al. Transsynaptic tracing from taste receptor cells reveals local tastereceptor gene expression in gustatory Ganglia and brain[J]. The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience, 2015, 35(26): 9717-9729.
- [7] Clark AA, Dotson CD, Elson AE, et al. TAS2R bitter taste

- receptors regulate thyroid function [J]. *FASEB Journal*, 2015, 29(1):164-172.
- [8] Devillier P, Naline E, Grassin-Delyle S. The pharmacology of bitter taste receptors and their role in human airways [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 155:11-21.
- [9] Harada Y, Koseki J, Sekine H, et al. Role of bitter taste receptors in regulating gastric accommodation in Guinea pigs [J]. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2019, 369(3):466-472.
- [10] Avau B, Rotondo A, Thijs T, et al. Targeting extra-oral bitter taste receptors modulates gastrointestinal motility with effects on satiation [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5:15985.
- [11] Janssen S, Laermans J, Verhulst PJ, et al. Bitter taste receptors and  $\alpha$ -gustducin regulate the secretion of ghrelin with functional effects on food intake and gastric emptying [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(5):2094-2099.
- [12] 李俊川, 姜淮芑. 胆囊收缩素临床研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2012, 28(3):407-408.
- [13] Yoshida R, Shin M, Yasumatsu K, et al. The role of cholecystokinin in peripheral taste signaling in mice [J]. *Frontiers in Physiology*, 2017, 8:866.
- [14] Grau-Bové C, Miguéns-Gómez A, González-Quilen C, et al. Modulation of food intake by differential TAS2R stimulation in rat [J]. *Nutrients*, 2020, 12(12):E3784.
- [15] Andreozzi P, Sarnelli G, Pesce M, et al. The bitter taste receptor agonist quinine reduces calorie intake and increases the postprandial release of cholecystokinin in healthy subjects [J]. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 2015, 21(4):511-519.
- [16] Yamazaki T, Takahashi C, Taniguchi Y, et al. Bitter taste receptor activation by hop-derived bitter components induces gastrointestinal hormone production in enteroendocrine cells [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 533(4):704-709.
- [17] Jeon TI, Seo YK, Osborne TF. Gut bitter taste receptor signalling induces ABCB<sub>1</sub> through a mechanism involving CCK [J]. *The Biochemical Journal*, 2011, 438(1):33-37.
- [18] Singaram K, Gold-Smith FD, Petrov MS. Motilin: a panoply of communications between the gut, brain, and pancreas [J]. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2020, 14(2):103-111.
- [19] Deloosse E, Corsetti M, Van Oudenhove L, et al. Intragastric infusion of the bitter tastant quinine suppresses hormone release and antral motility during the fasting state in healthy female volunteers [J]. *Neurogastroenterology & Motility*, 2018, 30(1):e13171.
- [20] 张乐, 白洁. 胰高血糖素样肽-1 在药物成瘾中的作用及机制 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(4):488-491.
- [21] Kim KS, Egan JM, Jang HJ. Denatonium induces secretion of glucagon-like peptide-1 through activation of bitter taste receptor pathways [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(10):2117-2125.
- [22] Park J, Kim KS, Kim KH, et al. GLP-1 secretion is stimulated by 1,10-phenanthroline via colocalized T2R5 signal transduction in human enteroendocrine L cell [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 468(1/2):306-311.
- [23] Pham H, Hui HX, Morvaridi S, et al. A bitter pill for type 2 diabetes? The activation of bitter taste receptor TAS2R38 can stimulate GLP-1 release from enteroendocrine L-cells [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 475(3):295-300.
- [24] Huang J, Wang XL, Zhang YD. Specific types of alcoholic beverage consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2017, 8(1):56-68.
- [25] Kok BP, Galmozzi A, Littlejohn NK, et al. Intestinal bitter taste receptor activation alters hormone secretion and impacts metabolic benefits [J]. *Molecular Metabolism*, 2018, 16:76-87.
- [26] Yu YL, Liu L, Wang XT, et al. Modulation of glucagon-like peptide-1 release by berberine: in vivo and in vitro studies [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2010, 79(7):1000-1006.
- [27] Yu YL, Hao G, Zhang QY, et al. Berberine induces GLP-1 secretion through activation of bitter taste receptor pathways [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2015, 97(2):173-177.
- [28] Chou WL. Therapeutic potential of targeting intestinal bitter taste receptors in diabetes associated with dyslipi-

- demia [J]. Pharmacological Research, 2021, 170: 105693.
- [29] Li JY, Xu J, Hou RF, et al. Qing-Hua Granule induces GLP-1 secretion via bitter taste receptor in db/db mice [J]. Biomedicine & Pharmacotherapie, 2017, 89: 10-17.
- [30] Tack J, Depoortere I, Bisschops R, et al. Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans [J]. Gut, 2006, 55(3): 327-333.
- [31] Avau B, Carbone F, Tack J, et al. Ghrelin signaling in the gut, its physiological properties, and therapeutic potential [J]. Neurogastroenterology & Motility, 2013, 25(9): 720-732.
- [32] Hao SZ, Sternini C, Raybould HE. Role of CCK1 and Y2 receptors in activation of hindbrain neurons induced by intragastric administration of bitter taste receptor ligands [J]. American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2008, 294(1): R33-R38.
- [33] Behrens M, Gu M, Fan SJ, et al. Bitter substances from plants used in traditional Chinese medicine exert biased activation of human bitter taste receptors [J]. Chemical Biology & Drug Design, 2018, 91(2): 422-433.
- [34] Yue X, Liang J, Gu F, et al. Berberine activates bitter taste responses of enteroendocrine STC-1 cells [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2018, 447(1/2): 21-32.
- [35] 杨超. 基于现代文献对中医药治疗功能性消化不良诊治规律的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [36] 祝捷, 李宇航, 王庆国, 等. 半夏泻心汤对功能性消化不良大鼠胃排空及血浆胃动素的影响[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(6): 335-337.
- [37] 沈天华, 沈洪, 吴坚, 等. 半夏泻心汤对功能性消化不良大鼠模型血浆 P 物质及胃窦黏膜 CGRP 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(11): 2737-2739.
- [38] 吴坚, 张星星, 沈洪. 半夏泻心汤对功能性消化不良大鼠胃排空率和胃窦组织 Ghrelin 的影响[J]. 四川中医, 2014, 32(1): 70-72.
- [39] Turner A, Veysey M, Keely S, et al. Interactions between bitter taste, diet and dysbiosis: consequences for appetite and obesity [J]. Nutrients, 2018, 10(10): E1336.
- [40] Tran HTT, Herz C, Ruf P, et al. Human T2R38 bitter taste receptor expression in resting and activated lymphocytes [J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 2949.
- (收稿日期: 2021-05-20 编辑: 崔春利)