

营养状态对甜味觉感知的影响及瘦素在其中的作用

陈珂, 闫剑群, 李金容

■背景资料

甜味觉感知在维持机体生存及营养状态平衡上起重要作用, 研究营养状态对甜味觉感知及其可能的调控机制就显得至关重要。在这其中, 多种神经递质、调质或肽类物质发挥重要作用。瘦素(Leptin)通过作用于受体OB-Rb, 抑制机体对甜味质的行为学反应, 进而调控机体对甜味质的摄入, 参与能量平衡的维持。

陈珂, 闫剑群, 李金容, 西安交通大学医学院生理与病理生理学系 陕西省西安市 710061

国家自然科学基金资助项目, No. 30970973

中央高校基本科研业务费专项资金资助项目

作者贡献分布: 本文综述由陈珂完成; 闫剑群与李金容审核。

通讯作者: 闫剑群, 教授, 博士, 710061, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院生理与病理生理学系, jqyan810@gmail.com

电话: 025-82655199

收稿日期: 2011-05-11 修回日期: 2011-06-17

接受日期: 2011-06-28 在线出版日期: 2011-07-28

Role of leptin in the modulatory effect of nutritional status on sweet taste perception

Ke Chen, Jian-Qun Yan, Jin-Rong Li

Ke Chen, Jian-Qun Yan, Jin-Rong Li, Department of Physiology and Pathophysiology, Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30970973; and the Fundamental Research Funds for the Central Universities

Correspondence to: Professor Jian-Qun Yan, Department of Physiology and Pathophysiology, Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. jqyan810@gmail.com

Received: 2011-05-11 Revised: 2011-06-17

Accepted: 2011-06-28 Published online: 2011-07-28

Abstract

The nutritional and metabolic status of the body modulates the detection and integration of sweet taste signals. The close association among sweet taste perception, preference and nutritional status is a very important basis for keeping normal sweet taste perception and homeostasis. This is a complicated physiological process in which numerous chemical modulators are involved. Leptin, a hormone normally released by adipose tissue, acts on the full-length "b" isoform of the leptin receptor, OB-Rb, in taste cells and hypothalamus to suppress sweet sensation.

Key Words: Nutritional status; Sweet taste; Leptin

Chen K, Yan JQ, Li JR. Role of leptin in the modulatory effect of nutritional status on sweet taste perception. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(21): 2262-2268

摘要

机体的营养与代谢状态影响甜味觉信息的感受与整合, 甜味觉与内环境的这种相互作用机制是机体维持正常甜味觉感知和内环境稳态的重要基础, 多种递质、调质或肽类物质参与这一调控过程。瘦素(Leptin)是脂肪组织释放的重要激素, 通过作用于位于外周味蕾及中枢下丘脑的受体OB-Rb, 抑制机体对甜味质的行为学反应, 进而调控机体对富含能量的甜味质的摄入, 参与机体能量平衡的维持, 并最终维持机体内环境的稳定。本文就营养状态影响甜味觉感知及leptin在其中的作用机制作一综述。

关键词: 营养状态; 甜味觉; 瘦素

陈珂, 闫剑群, 李金容. 营养状态对甜味觉感知的影响及瘦素在其中的作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19(21): 2262-2268

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2262.asp>

0 引言

哺乳动物的甜味觉感知系统能够感受、检测并编码不同性质、不同强度的甜味觉刺激, 进行甜味觉特性的比较与整合, 最终在大脑皮层形成甜味觉; 同时根据机体的能量与营养需求, 参与评估食物的营养成分, 促进营养物质的摄入, 在机体的摄食调控与代谢平衡机制中, 起着重要的作用。营养状态、摄食行为和味觉感知之间存在紧密联系。以前的研究表明, 机体的营养与代谢状态影响甜味觉的敏感性和甜味质的摄入^[1-4], 也影响中枢甜味觉神经元的反应, 影响甜味觉信息的传递和整合^[5-8]。此外, 也有研究提示, 这种对营养状态发生的适应性变化也发生在外周水平^[9-11]。甜味觉感知在动物检测外界能量的过程中扮演重要角色。小鼠的甜味觉敏感细胞表达瘦素(Leptin)受体OB-Rb, 伴随着脂肪组织内能量存储的增加, 血清Leptin增高, 通过其受体抑制甜味觉反应。Leptin通过其对外周水平的甜味觉感知及中枢水平甜味觉信息的调控影响个体的喜好及摄食行为, 参与机体营养状态及能量平衡的调控。本文就营养状态影响甜味

■同行评议者

许文燮, 教授, 上海交通大学生命科学院生物医学工程系

觉感知及Leptin在其中的作用机制作一综述。

1 甜味感知

1.1 甜味感受细胞 甜味通常代表富含能量的食物, 甜味感知在对能量食物摄入的引导和调控, 进而维持机体的能量平衡过程中起重要作用。甜味感知始于外周味觉感受器-味蕾。根据形态及对味觉刺激的反应特征, 味蕾细胞分为4型, 其中的II型细胞(30%左右)是味觉感受细胞(taste receptor cell, TRC), 根据细胞上表达的不同受体, 他们可分别感知不同的味道^[12]。甜味刺激与TRC上的相应受体结合后, 形成的甜味信息经由与味觉传入神经有突触联系的III型细胞^[13,14], 传向中枢。

1.2 甜味受体 哺乳动物的甜味感知由一个G蛋白偶联受体家族(G-protein coupling receptors, GPCRs)中的T1R2和T1R3介导^[15]。他们分别以同源二聚体T1R3/T1R3和异源二聚体T1R2/T1R3的形式形成受体复合物。2003年Damak等^[16]用传统的双瓶实验, 发现T1R3敲除(T1R3^{-/-})小鼠对人工甜味剂喜好丧失, 对蔗糖的喜好降低, 但对葡萄糖和麦芽糖的喜好不受影响; 神经干记录显示鼓索神经(chorda tympani nerve, CT)的反应与行为学实验基本一致, 但舌咽神经反应基本不受影响, 由此证实了T1R3是甜味受体之一, 同时提示还有其他感受甜味的受体存在。2005年Delay等使用来自Damak实验室的T1R3^{-/-}小鼠, 也检测到他们仍能辨别蔗糖, 其检测辨别能力与野生型无明显差异^[17], 进一步证实还有其他受体也参与甜味的感受、转导。2003年Zhao等^[18]分别用T1R2敲除(T1R2^{-/-}), T1R3敲除(T1R3^{-/-})和T1R2/T1R3敲除小鼠(T1R2/T1R3^{-/-}或T1R2/T1R3^{+/-})进行短期味觉实验和CT神经记录, 发现: T1R2^{-/-}小鼠对人工甜味剂和大部分糖类物质的喜好完全丧失; T1R3^{-/-}小鼠对鲜味和人工甜味剂的喜好均完全丧失, 对糖的反应显著性减弱, 从CT神经获得的结果与行为学一致^[18]。充分证实了T1R2是另一个重要的甜味受体组成部分。有趣的是, 实验中还发现T1R2/T1R3^{+/-}小鼠保持了一定水平的行为学和CT神经对高浓度糖的反应; 只有T1R2/T1R3^{-/-}小鼠才完全丧失残余反应, 说明T1R2或T1R3可能单独作为低亲和力的甜味受体。小鼠的原位杂交实验显示大量味觉感受细胞只表达T1R3, 无T1R1或T1R2, 因此有理由假定: T1R3/T1R3可能作为T1R2/T1R3之外的第2个甜味受体。T1R2/

T1R3能结合几乎所有的甜味物质, 包括糖, D-氨基酸, 甜味蛋白和各种人工甜味剂, 说明T1R2和T1R3亚基上可能存在多个配体结合位点。研究者用human-rat嵌合体T1R受体, 研究人类T1R2/T1R3受体功能区的不同作用, 发现甜味受体亚基上存在4个配体结合位点, 参与结合不同配体^[19]。很多在体及离体研究都证实, T1R2/T1R3是功能性的甜味受体, T1R3亚基与甜味剂的结合比T1R2更有效^[20]。Damak等^[16]也发现甜味受体亚基T1R3与甜味感受能力紧密相关。T1R3是sac基因的产物^[21-25], 小鼠甜味喜好变异的80%归因于此^[26]。sac基因的多态性与糖精的敏感性密切相关^[26], 他通过影响T1R3与甜味配体的结合或抑制受体亚基的二聚作用来影响甜味受体的功能^[22,26]。T1R3/T1R3可能会较弱地被甜味剂激活, 因此是低亲和力的甜味受体。T1R3与糖的亲合力降低与小鼠的甜味敏感性降低显著相关。

1.3 甜味传导通路下游信号分子 甜味转导始于甜味质与甜味受体T1R2/T1R3的结合^[27,28]。T1R2/T1R3通过其耦联的G蛋白gustducin激活第二信使磷脂酶C-β2亚基(phospholipase C-β2, PLC-β2), 继而导致钙的释放^[29]。在GPCR-gustducin-PLC-β2通路中, 一个瞬时型感受器电位通道家族成员TRPM5也参与味觉感受器细胞的去极化, 导致神经递质释放^[30,31]。gustducin, PLC-β2和TRPM5都是甜味传导通路中的重要蛋白。α-gustducin是1992年McLaughlin等克隆出的一种新型G蛋白, 参与甜味的转导^[32,33]。Gustducin与T1Rs或T2Rs在一些味觉细胞上共表达^[22,34-36]。α-gustducin敲除小鼠对天然和人工甜味剂引起的行为学及味觉神经反应减弱^[37,38]; 在gustducin敲除小鼠上表达野生型α-gustducin, 会使小鼠对甜味刺激的行为学反应恢复正常^[33]。因此目前认为α-gustducin是甜味信号转导中已知的可能“必需”信号分子之一, 也是至今唯一一个在敲除模型体内证实直接与甜味转导相关的因子。在啮齿类动物, PLC的β2亚基也参与感知甜味信息。大鼠轮廓乳头表达PLC-β2 mRNA; PLC-β2敲除小鼠对蔗糖不再表现出浓度依赖的舔舐行为, 对糖、人工甜味剂的反应丧失; PLC-β2与T1Rs的表达完全重叠^[30]。此外, 用遗传学方法在PLC-β2缺失小鼠表达T2Rs, 发现其对苦味质的反应恢复, 但对甜味质仍然无反应。以上这些结果充分说明了PLC-β2在甜味的信息转导过程中发挥着重要的作用。TRPM5

■ 相关报道

Ren等研究发现, 细胞外葡萄糖通过位于葡萄糖敏感神经元膜上的葡萄糖受体发挥作用。已经证实这种受体就是甜味受体T1R2/T1R3, 而且下丘脑甜味受体和α-gustducin的表达受到机体营养状态的调节。该研究首次提供了味觉相关基因的表达水平处于营养状态控制之下的证据, 说明脑内的味觉感知机制可能参与机体内环境稳态的调控。

■创新盘点

本文就营养状态影响甜味感知的外周及中枢机制进行了较全面系统的总结,并结合自己的研究,进一步探讨了Leptin在味觉的外周感受器—味蕾及中枢下丘脑的作用靶点及其作用机制。

是一种新近从味觉细胞中克隆的基因,属于TRP家族的成员之一,选择性表达在TRCs,与味觉信号分子 α -gustducin和PLC- β 2共表达^[30,31],起到去极化TRC,释放神经递质的作用。以前的研究报告,TRPM5部分缺失的小鼠对甜味的所有行为学和神经反应均部分丧失,说明他是甜味感知的重要因子^[31]。

1.4 甜味受体及信号分子的表达及分布 味蕾作为甜味的外周感受器,其上表达大量甜味受体及下游信号分子。新近研究发现,除此之外,甜味受体及信号分子在胃肠道、中枢均有表达。29年前就有研究者提出消化道可能存在感受营养物质的“味觉”细胞^[39]。最近,Margolskee等研究发现T1R2, T1R3和gustducin集中表达在肠内分泌细胞。1996年,Höfer等^[40]在PNAS发表文章报道了 α -gustducin也在消化道上皮细胞上表达。近来又有研究发现,他也在小鼠的近端小肠内分泌细胞上表达,其免疫反应性定位于小鼠的胃和十二指肠黏膜^[41],大鼠的肠和胰管。这些研究结果都说明消化道的化学受体可能通过与味觉受体细胞相同的信号通路来感受胃肠道内容物。之后研究发现TRPM5, T1R2和T1R3也在小鼠胃肠道表达^[30,41,42], T1R2, T1R3, PLC- β 2, α -gustducin和TRPM5在包括胃、十二指肠、空肠、回肠、结肠的几乎人类的每一个胃肠道组织表达。目前已有研究证实小鼠中枢神经系统的不同脑区,包括下丘脑、海马、皮层和松果体神经元的表达T1R2和T1R3^[43]。此外,编码gustducin亚基的基因也在这些脑区表达。实验结果显示这些味觉相关基因存在较高分解剖位置的重叠,说明类似味觉信号传递机制可能影响这些脑区神经元的活动。研究还发现:食物剥夺及高血糖诱导下丘脑T1R2基因表达水平发生显著变化。这些表达水平的变化作为营养状态的指标仅仅严格限制在下丘脑^[43]。RT-PCR数据显示:与皮层和海马相比,下丘脑表达大量味觉相关基因,尤其是围绕第三脑室的腹侧区。这种解剖学定位使神经元就近感受脑脊液的内容,调节其活动^[43]。T1R2和T1R3在下丘脑室旁核大量表达,这一脑区主要参与对低血糖的反相调控。室旁核表达促肾上腺皮质激素释放因子(corticotrophin releasing factor, CRF), CRF的释放是针对葡萄糖水平偏差的基本反应^[44], T1R2和T1R3在室旁核内CRF-生成神经元上的存在暗示此区域的化学感受功能。这些研究提供了味觉相关基因的表达水平处于营

养状态控制之下的第1个支持证据,也进一步说明脑内的味觉信号机制可能参与机体内环境稳态的调控^[43]。

1.5 甜味神经传导通路 甜味刺激与TRC上的相应受体结合后,形成的甜味信息分别经由面神经CT支,舌咽神经,面神经的分支岩浅大神经,迷走神经等传入孤束,终止于孤束核(nucleus of solitary tract, NST)同侧吻端,继而进入同侧或对侧脑桥臂旁核(parabrachial nuclei, PBN),之后经两条通路上行:一条是背侧通路,经由丘脑腹后内侧核小细胞区投射到味觉皮层,进行味觉信息整合并获得味觉主观感受;另一条是腹侧通路,从PBN投射到外侧下丘脑(lateral hypothalamus, LH),终纹床核,杏仁中央核(central nucleus of amygdala, CeA)等,这条通路与日常摄食行为的调节及机体内环境的协调有关。PBN和NST还接受来自这些高位中枢的下行投射,他们之间及各自内部也有往返纤维联系。

2 营养状态对甜味感知的影响

几乎所有的哺乳动物对甜味都有先天的喜好。甜味主要是由糖类产生的,其中葡萄糖是能量的重要来源,生物的生存有赖于血糖浓度保持在一个狭窄的范围,因此甜味对生物的生存和发展起着至关重要的作用^[45]。甜味代表富含能量的美味食物,诱发机体的愉悦感受,刺激食欲,促进摄食。动物根据机体的需要改变对甜味的味觉感知。

甜味感知、食物选择及摄食量之间存在密切的相互联系和相互作用。机体对甜味感知受到饥饿、饱感、能量状态及其他因素的调节^[2]。迄今为止,有很多研究涉及到营养与代谢状态对甜味感知的影响,但所获结果与结论却不尽相同。早期研究发现,饥饿大鼠对蔗糖和糖精的喜好显著降低;之后又有研究证实饱感影响味觉的愉悦感受,尤其是甜味喜好^[46],禁食动物对蔗糖的认知阈值比饱感动物明显降低^[3];处于饱感状态的大鼠对甜味刺激和摄入的愉悦反应均降低,而禁食48 h的大鼠此反应增强^[2]。这些研究都表明营养状态、摄食行为和味觉感知之间存在紧密联系。

长期、过量摄入糖类物质会导致机体营养与代谢状态发生变化,破坏内环境稳态并引发营养与代谢异常性疾病^[47]。同时,机体的营养与代谢状态又对甜味信息的感知与整合进行调制。以往的研究表明,机体的营养与代谢状态影

响甜味觉的敏感性和甜味物质的摄入^[1-3,48], 也影响味觉信息在中枢的传递和整合^[5-8]. 大量研究资料证实, 动物的生理状态会改变其对味觉刺激的敏感性. 这种变化在味觉感受器细胞、味觉传入神经、NST和PBN等味觉传导通路上的不同水平均可发生. 还有研究认为, 代谢状态的变化也能调节甜味觉的愉悦特性及大鼠对甜味刺激的愉悦反应.

味蕾是味觉敏感性调节的重要靶点^[49]. 味觉信息的神经编码始于口腔内味觉刺激与味觉受体的相互作用, 这一机制涉及多种递质、调质或肽类物质^[50], 是一个复杂的生理过程. 免疫组织化学及Real-time PCR研究证实, 糖尿病大鼠味蕾gustducin表达显著增加, 这种味觉转导蛋白表达的变化可能是糖尿病味觉损害的原因之一^[20].

下丘脑是甜味觉信息调制通路中的重要位点, 也在机体的摄食调控机制中扮演重要角色^[51-53]. 人体研究表明, 经口腔摄入葡萄糖后, 在血糖和血清胰岛素浓度均增高的同时, 下丘脑功能磁共振成像信号明显减弱, 而摄入不含能量的甜味剂却无此效应, 提示甜味觉与能量摄入的结合在机体调控能量平衡的机制中至关重要, 而下丘脑在这一机制中的作用不容忽视^[54].

脑内的葡萄糖敏感神经元是一类特殊分化的神经细胞, 对细胞外的葡萄糖水平波动起反应, 并根据胞外葡萄糖浓度调节其平均放电^[44,55-59]. 较早的电生理学研究发现, 在已知的影响葡萄糖代谢平衡的脑区存在葡萄糖敏感神经元, 主要在下丘脑和脑干^[58,60], 之后的研究发现杏仁核, 中间隔及皮层也存在葡萄糖敏感神经元, 这些脑区都参与调节能量代谢及摄食行为. 新近的研究发现, 细胞外葡萄糖通过位于这些神经元细胞膜上的葡萄糖受体发挥作用. 已经证实这种受体就是甜味觉受体T1R2/T1R3^[43]. Ren和同事的研究发现下丘脑甜味觉受体和 α -gustducin的表达受到机体营养状态的调节. 限食24 h的小鼠下丘脑T1R2表达显著增加, 肥胖高血糖的ob/ob小鼠下丘脑T1R2的表达则显著降低. 该研究首次提供了味觉相关基因的表达水平处于营养状态控制之下的证据. 说明脑内的味觉机制可能参与机体内环境稳态的调控.

由于存在着复杂的遗传、生物及心理因素, 甜味觉喜好与营养状态之间的相互关系还不清楚. 我们在近期的研究中探讨了与行为学相关的外周甜味觉感知的可能改变, 发现营养状态的慢性改变可能通过复杂的机制影响甜味质的

感知, 其中涉及味蕾和下丘脑甜味觉受体mRNA表达的变化^[11]. 我们检测了不同营养状态大鼠对甜味质的摄入及喜好的变化, 并进行了相关的机制探讨, 结果发现高脂膳食诱导的肥胖大鼠(high-fat diet-induced obese rat, HF)对甜味质的摄入及喜好降低, 味蕾的T1R3 mRNA表达降低, 很可能HF大鼠味蕾水平T1R3表达水平的下降是其行为上对甜味质喜好降低的原因之一. 慢性限食大鼠(chronically restricted diet rats, CR)味蕾上 α -gustducin的表达比HF大鼠显著增高; HF大鼠的PLC- β 2和TRPM5在味蕾的表达都有降低趋势, CR大鼠则增加. 这些表达的差异可能是造成HF大鼠和CR大鼠甜味感知差异的原因之一. 有趣的是, 我们也在相同动物模型的下丘脑得到了类似的结果, 发现HF大鼠下丘脑T1R2表达显著降低, 而CR大鼠则有增高趋势, 且与HF大鼠的表达存在显著性差异. 这些结果进一步证实了下丘脑的味觉相关基因的表达处于营养状态的控制之下.

3 Leptin在营养状态调控甜味感知中的作用机制
甜味觉信息的传递是一个复杂的生理过程, 多种递质、调质或肽类物质介导这一机制. Leptin是甜味感知的重要调控因子.

3.1 Leptin Leptin是obese(ob)基因编码的由167个氨基酸组成的分泌蛋白^[61], 主要由脂肪组织产生. 血浆Leptin水平与脂肪组织高度相关: 低体质量者血浆Leptin水平也较低, 而肥胖者Leptin水平较高; 注射或连续皮下给予Leptin导致剂量依赖性的体质量降低. 1994年, Friedrnan实验室首次成功克隆出小鼠的ob基因. ob/ob小鼠, 即ob基因缺陷小鼠, 不能产生Leptin, 会导致严重的肥胖和糖尿病. Leptin通过作用于其受体(obese receptor, Ob-R)发挥作用. Ob-R是细胞因子家族成员, 至少存在6种异构体: OB-Ra-OB-Rf. 其中OB-Rb为效应受体, 不仅在中枢神经系统表达, 也在各种外周细胞表达. db/db小鼠, 即db基因缺陷小鼠, 是db基因点突变导致的编码区异常剪接, 造成Ob-Rb缺失, Leptin失敏, 最终引起肥胖和糖尿病.

机体内存在调控摄食行为和能量平衡的短时程和长时程调节系统. Leptin主要影响食物消耗与能量代谢, 参与长时程调控机制. 下丘脑是Leptin调控摄食和体质量的主要靶点. Leptin主要作用于下丘脑的Ob-Rb抑制食欲, 促进新陈代谢.

3.2 Leptin在营养状态调控甜味感知中的作用机

■应用要点

本文综述了营养状态影响甜味感知及瘦素在其中的作用机制, 为进一步阐明内环境与甜味感知相互作用的机制奠定基础, 并将有助于制定帮助肥胖患者降低甜味喜好, 减少甜味质摄入的治疗方案, 对临床工作者以及营养保健相关专业人员具有重要的指导性意义.

■同行评价

本文比较详细介绍了营养状态与甜味感觉以及其中瘦素的作用,这对了解营养与代谢平衡中甜味产生机制并在其中瘦素的角色很有帮助.本文对临床工作者以及营养保健相关专业人员具有重要的指导性意义.

制 研究发现Ob-Rb这一功能性Leptin受体不仅在CNS表达^[62],也在外周味觉器官表达^[10].腹腔注射Leptin后,小鼠外周CT神经对蔗糖和糖精的反应均减弱,细胞外液内加入Leptin,会抑制味觉细胞的电反应,提示味觉器官也是Leptin的作用靶点^[10].也有研究进一步提示,Leptin抑制甜味摄入的作用,部分是通过其结合到味觉细胞的Ob-Rb完成的^[63];因为Ob-Rb缺陷的*db/db*小鼠表现出对甜味刺激反应增强,对甜味摄入增加^[64,65].膜片钳研究结果也发现,Leptin使单个味觉细胞的外向K⁺电流增强,导致细胞超极化,兴奋性降低.而*db/db*小鼠的Leptin受体突变,则不存在这样的抑制效应^[10,63,66].因此Leptin不仅通过中枢系统影响摄食,也在外周水平作为甜味感受的调节分子参与摄食调控.新近研究发现甜味敏感细胞上表达Leptin受体.进一步证实了Leptin作为甜味抑制剂是部分通过外周的味觉感受器发挥作用的.近来还有研究检测了非肥胖个体在多个时间点对各种味觉刺激的阈值和血清Leptin水平,发现人类的循环Leptin水平存在昼夜变化模式,并且这些个体的甜味认知阈值与Leptin水平变化相一致,表现出显著的时间依赖性^[67].

新近的研究发现,Leptin水平会影响糖尿病和肥胖大鼠的味觉感受机制^[4,68-70];人类学研究也证实,甜味阈值的增高与循环Leptin水平的增高相关^[71].我们的研究也发现,HF大鼠体质量增加,血糖及血清Leptin水平增高,而CR大鼠血清Leptin水平则降低.HF大鼠表现出对甜味摄入减少,喜好降低,而CR大鼠与之相反.有理由推测,HF大鼠蔗糖摄入的减少可能是由于高脂膳食导致的循环Leptin水平增加所导致.我们在研究中发现,CR大鼠味蕾的Ob-Rb水平显著增高,血清Leptin水平降低,综合效应是Leptin对味蕾的作用减弱.结合Leptin作为甜味抑制剂的角色,我们推论CR大鼠甜味摄入的增加,可能部分通过Leptin作用的减弱来实现.表明Leptin可能通过其外周的受体Ob-Rb参与调节营养状态对甜味感知及甜味摄入的调控.

4 结论

甜味感知在维持机体生存及营养状态平衡上起重要作用,研究营养状态对甜味感知及其可能的调控机制就显得至关重要.本文综述了营养状态影响甜味感知及Leptin在其中的作用机制,为进一步阐明内环境与甜味感知相

互作用的机制奠定基础,并将有助于制定帮助肥胖患者降低甜味喜好,减少甜味质摄入的治疗方案,对临床工作者以及营养保健相关专业人员具有重要的指导性意义.然而甜味感知的调控是一个很复杂的过程,涉及从外周感受器到中枢核团多个水平、多种递质的活动,还需要从以下几个方面做深入研究:(1)进一步应用Western blot方法从蛋白水平予以论证营养状态对甜味受体及相关递质的影响,结合不同肥胖模型进一步研究其内在联系,对肥胖相关疾病的研究也具有一定的借鉴意义;(2)在营养状态调控甜味感知的机制研究中,至今为止还缺乏电生理学方面的证据,肥胖或慢性限食是否直接改变中枢味觉神经元的电活动,有哪些经典的神经递质参与其中也是今后研究的方向之一;(3)应用原位杂交技术及免疫荧光双标记技术检测不同营养状态下,下丘脑各个亚核T1R2、T1R3及*c-fos*基因(Fos蛋白)、OB-Rb的共表达情况,为进一步阐明中枢甜味感受细胞在甜味感知中的作用及与Leptin的相互作用提供直接证据.

5 参考文献

- Campbell BA. Absolute and relative sucrose preference thresholds for hungry and satiated rats. *J Comp Physiol Psychol* 1958; 51: 795-800
- Berridge KC. Modulation of taste affect by hunger, caloric satiety, and sensory-specific satiety in the rat. *Appetite* 1991; 16: 103-120
- Zverev YP. Effects of caloric deprivation and satiety on sensitivity of the gustatory system. *BMC Neurosci* 2004; 5: 5
- Umabiki M, Tsuzaki K, Kotani K, Nagai N, Sano Y, Matsuoka Y, Kitaoka K, Okami Y, Sakane N, Higashi A. The improvement of sweet taste sensitivity with decrease in serum leptin levels during weight loss in obese females. *Tohoku J Exp Med* 2010; 220: 267-271
- Hajnal A, Covasa M, Bello NT. Altered taste sensitivity in obese, prediabetic OLETF rats lacking CCK-1 receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R1675-R1686
- Giza BK, Scott TR. Blood glucose level affects perceived sweetness intensity in rats. *Physiol Behav* 1987; 41: 459-464
- Kaplan JM, Roitman M, Grill HJ. Food deprivation does not potentiate glucose taste reactivity responses of chronic decerebrate rats. *Brain Res* 2000; 870: 102-108
- Kovacs P, Hajnal A. Altered pontine taste processing in a rat model of obesity. *J Neurophysiol* 2008; 100: 2145-2157
- Shimizu Y, Yamazaki M, Nakanishi K, Sakurai M, Sanada A, Takewaki T, Tonosaki K. Enhanced responses of the chorda tympani nerve to sugars in the ventromedial hypothalamic obese rat. *J Neurophysiol* 2003; 90: 128-133

- 10 Kawai K, Sugimoto K, Nakashima K, Miura H, Ninomiya Y. Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 11044-11049
- 11 Chen K, Yan J, Suo Y, Li J, Wang Q, Lv B. Nutritional status alters saccharin intake and sweet receptor mRNA expression in rat taste buds. *Brain Res* 2010; 1325: 53-62
- 12 Clapp TR, Yang R, Stoick CL, Kinnamon SC, Kinnamon JC. Morphologic characterization of rat taste receptor cells that express components of the phospholipase C signaling pathway. *J Comp Neurol* 2004; 468: 311-321
- 13 Yang R, Tabata S, Crowley HH, Margolskee RF, Kinnamon JC. Ultrastructural localization of gustducin immunoreactivity in microvilli of type II taste cells in the rat. *J Comp Neurol* 2000; 425: 139-151
- 14 Huang AL, Chen X, Hoon MA, Chandrashekar J, Guo W, Tränkner D, Ryba NJ, Zuker CS. The cells and logic for mammalian sour taste detection. *Nature* 2006; 442: 934-938
- 15 Breslin PA, Huang L. Human taste: peripheral anatomy, taste transduction, and coding. *Adv Otorhinolaryngol* 2006; 63: 152-190
- 16 Damak S, Rong M, Yasumatsu K, Kokrashvili Z, Varadarajan V, Zou S, Jiang P, Ninomiya Y, Margolskee RF. Detection of sweet and umami taste in the absence of taste receptor T1r3. *Science* 2003; 301: 850-853
- 17 Kinnamon SC, Lin W, Ogura T, Ruiz C, Delay E. Downstream signaling effectors for umami taste. *Chem Senses* 2005; 30 Suppl 1: i31-i32
- 18 Zhao GQ, Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Erlenbach I, Ryba NJ, Zuker CS. The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell* 2003; 115: 255-266
- 19 Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770
- 20 Nie Y, Vignes S, Hobbs JR, Conn GL, Munger SD. Distinct contributions of T1R2 and T1R3 taste receptor subunits to the detection of sweet stimuli. *Curr Biol* 2005; 15: 1948-1952
- 21 Nelson G, Hoon MA, Chandrashekar J, Zhang Y, Ryba NJ, Zuker CS. Mammalian sweet taste receptors. *Cell* 2001; 106: 381-390
- 22 Max M, Shanker YG, Huang L, Rong M, Liu Z, Campagne F, Weinstein H, Damak S, Margolskee RF. Tas1r3, encoding a new candidate taste receptor, is allelic to the sweet responsiveness locus Sac. *Nat Genet* 2001; 28: 58-63
- 23 Montmayeur JP, Liberles SD, Matsunami H, Buck LB. A candidate taste receptor gene near a sweet taste locus. *Nat Neurosci* 2001; 4: 492-498
- 24 Kitagawa M, Kusakabe Y, Miura H, Ninomiya Y, Hino A. Molecular genetic identification of a candidate receptor gene for sweet taste. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283: 236-242
- 25 Bachmanov AA, Li X, Reed DR, Ohmen JD, Li S, Chen Z, Tordoff MG, de Jong PJ, Wu C, West DB, Chatterjee A, Ross DA, Beauchamp GK. Positional cloning of the mouse saccharin preference (Sac) locus. *Chem Senses* 2001; 26: 925-933
- 26 Reed DR, Li S, Li X, Huang L, Tordoff MG, Starling-Roney R, Taniguchi K, West DB, Ohmen JD, Beauchamp GK, Bachmanov AA. Polymorphisms in the taste receptor gene (Tas1r3) region are associated with saccharin preference in 30 mouse strains. *J Neurosci* 2004; 24: 938-946
- 27 Gilbertson TA, Damak S, Margolskee RF. The molecular physiology of taste transduction. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 519-527
- 28 Lindemann B. Receptors and transduction in taste. *Nature* 2001; 413: 219-225
- 29 Dotson CD, Roper SD, Spector AC. PLCbeta2-independent behavioral avoidance of prototypical bitter-tasting ligands. *Chem Senses* 2005; 30: 593-600
- 30 Pérez CA, Huang L, Rong M, Kozak JA, Preuss AK, Zhang H, Max M, Margolskee RF. A transient receptor potential channel expressed in taste receptor cells. *Nat Neurosci* 2002; 5: 1169-1176
- 31 Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Mueller KL, Cook B, Wu D, Zuker CS, Ryba NJ. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell* 2003; 112: 293-301
- 32 Wong GT, Gannon KS, Margolskee RF. Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature* 1996; 381: 796-800
- 33 Ruiz-Avila L, Wong GT, Damak S, Margolskee RF. Dominant loss of responsiveness to sweet and bitter compounds caused by a single mutation in alpha-gustducin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 8868-8873
- 34 Adler E, Hoon MA, Mueller KL, Chandrashekar J, Ryba NJ, Zuker CS. A novel family of mammalian taste receptors. *Cell* 2000; 100: 693-702
- 35 Li X, Staszewski L, Xu H, Durick K, Zoller M, Adler E. Human receptors for sweet and umami taste. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 4692-4696
- 36 Kim UK, Jorgenson E, Coon H, Leppert M, Risch N, Drayna D. Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Science* 2003; 299: 1221-1225
- 37 Wong GT, Ruiz-Avila L, Ming D, Gannon KS, Margolskee RF. Biochemical and transgenic analysis of gustducin's role in bitter and sweet transduction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1996; 61: 173-184
- 38 He W, Danilova V, Zou S, Hellekant G, Max M, Margolskee RF, Damak S. Partial rescue of taste responses of alpha-gustducin null mice by transgenic expression of alpha-transducin. *Chem Senses* 2002; 27: 719-727
- 39 Newson B, Ahlman H, Dahlström A, Nyhus LM. Ultrastructural observations in the rat ileal mucosa of possible epithelial "taste cells" and submucosal sensory neurons. *Acta Physiol Scand* 1982; 114: 161-164
- 40 Höfer D, Püschel B, Drenckhahn D. Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of alpha-gustducin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 6631-6634
- 41 Wu SV, Rozengurt N, Yang M, Young SH, Sinnett-Smith J, Rozengurt E. Expression of bitter taste receptors of the T2R family in the gastrointestinal tract and enteroendocrine STC-1 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 2392-2397
- 42 Dyer J, Salmon KS, Zibrik L, Shirazi-Beechey SP. Expression of sweet taste receptors of the T1R family in the intestinal tract and enteroendocrine cells. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 302-305
- 43 Ren X, Zhou L, Terwilliger R, Newton SS, de Araujo IE. Sweet taste signaling functions as a hypothalamic glucose sensor. *Front Integr Neurosci* 2009; 3:

- 12
- 44 McCrimmon R. The mechanisms that underlie glucose sensing during hypoglycaemia in diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 513-522
- 45 McCaughey SA. The taste of sugars. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1024-1043
- 46 Moskowitz HR, Kumraiah V, Sharma KN, Jacobs HL, Sharma SD. Effects of hunger, satiety and glucose load upon taste intensity and taste hedonics. *Physiol Behav* 1976; 16: 471-475
- 47 Benton D. Role of parents in the determination of the food preferences of children and the development of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 858-869
- 48 Glöckner L, Fikentscher R, Ulrich FE. [Taste perception in fasting overweight patients]. *Z Gesamte Inn Med* 1986; 41: 244-246
- 49 Shin YK, Martin B, Golden E, Dotson CD, Maudsley S, Kim W, Jang HJ, Mattson MP, Drucker DJ, Egan JM, Munger SD. Modulation of taste sensitivity by GLP-1 signaling. *J Neurochem* 2008; 106: 455-463
- 50 Herness S, Zhao FL, Kaya N, Shen T, Lu SG, Cao Y. Communication routes within the taste bud by neurotransmitters and neuropeptides. *Chem Senses* 2005; 30 Suppl 1: i37-i38
- 51 Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 2002; 36: 199-211
- 52 Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiol Behav* 2001; 74: 683-701
- 53 Williams KW, Elmquist JK. Lighting up the hypothalamus: coordinated control of feeding behavior. *Nat Neurosci* 2011; 14: 277-278
- 54 Smeets PA, de Graaf C, Stafleu A, van Osch MJ, van der Grond J. Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1011-1016
- 55 Oomura Y, Yoshimatsu H. Neural network of glucose monitoring system. *J Auton Nerv Syst* 1984; 10: 359-372
- 56 Levin BE, Routh VH, Kang L, Sanders NM, Dunn-Meynell AA. Neuronal glucosensing: what do we know after 50 years? *Diabetes* 2004; 53: 2521-2528
- 57 Dunn-Meynell AA, Routh VH, Kang L, Gaspers L, Levin BE. Glucokinase is the likely mediator of glucosensing in both glucose-excited and glucose-inhibited central neurons. *Diabetes* 2002; 51: 2056-2065
- 58 Anand BK, Chhina GS, Sharma KN, Dua S, Singh B. Activity of single neurons in the hypothalamic feeding centers: effect of glucose. *Am J Physiol* 1964; 207: 1146-1154
- 59 González JA, Jensen LT, Fugger L, Burdakov D. Metabolism-independent sugar sensing in central orexin neurons. *Diabetes* 2008; 57: 2569-2576
- 60 Ritter RC, Slusser PG, Stone S. Glucoreceptors controlling feeding and blood glucose: location in the hindbrain. *Science* 1981; 213: 451-452
- 61 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432
- 62 Couce ME, Burguera B, Parisi JE, Jensen MD, Lloyd RV. Localization of leptin receptor in the human brain. *Neuroendocrinology* 1997; 66: 145-150
- 63 Shigemura N, Ohta R, Kusakabe Y, Miura H, Hino A, Koyano K, Nakashima K, Ninomiya Y. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. *Endocrinology* 2004; 145: 839-847
- 64 Ninomiya Y, Sako N, Imai Y. Enhanced gustatory neural responses to sugars in the diabetic db/db mouse. *Am J Physiol* 1995; 269: R930-R937
- 65 Ninomiya Y, Imoto T, Yatabe A, Kawamura S, Nakashima K, Katsukawa H. Enhanced responses of the chorda tympani nerve to nonsugar sweeteners in the diabetic db/db mouse. *Am J Physiol* 1998; 274: R1324-R1330
- 66 Ninomiya Y, Shigemura N, Yasumatsu K, Ohta R, Sugimoto K, Nakashima K, Lindemann B. Leptin and sweet taste. *Vitam Horm* 2002; 64: 221-248
- 67 Nakamura Y, Sanematsu K, Ohta R, Shirotsaki S, Koyano K, Nonaka K, Shigemura N, Ninomiya Y. Diurnal variation of human sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptin levels. *Diabetes* 2008; 57: 2661-2665
- 68 Jyotaki M, Shigemura N, Ninomiya Y. Modulation of sweet taste sensitivity by orexigenic and anorexigenic factors. *Endocr J* 2010; 57: 467-475
- 69 Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okayama A, Yoshimasa Y, Tomoike H, Morisaki H, Morisaki T. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Res* 2008; 31: 1069-1077
- 70 Hisatome I. Sweet preference, obesity and genetic polymorphism of leptin and the leptin receptor. *Hypertens Res* 2008; 31: 1055-1056
- 71 Horio N, Jyotaki M, Yoshida R, Sanematsu K, Shigemura N, Ninomiya Y. New frontiers in gut nutrient sensor research: nutrient sensors in the gastrointestinal tract: modulation of sweet taste sensitivity by leptin. *J Pharmacol Sci* 2010; 112: 8-12

编辑 曹丽鸥 电编 何基才