

## 研究论文

## 营养状态影响大鼠味蕾甘丙肽及其受体mRNA的表达

陈珂<sup>1</sup>, 闫剑群<sup>1,\*</sup>, 孙波<sup>1</sup>, 罗肖<sup>1</sup>, 王楠<sup>1</sup>, 吕波<sup>2</sup><sup>1</sup>西安交通大学医学部基础医学院生理及病理生理系, 西安 710061; <sup>2</sup>西安电子科技大学人文学院, 西安 710126

**摘要:** 机体的营养代谢状态参与调制外周味觉信息的整合, 影响外周味觉感受和食物摄入。味蕾上的味觉受体及神经递质都是营养状态调节味觉感知的重要靶点。本文旨在探讨营养状态对味蕾上的重要神经递质甘丙肽及其受体表达的影响。我们比较高脂饮食诱导的肥胖大鼠、慢性限制性饮食大鼠、以及正常膳食大鼠味蕾水平甘丙肽及其受体2 (galanin receptor 2, GalR2) mRNA表达水平的差异, 以探讨机体营养代谢状态是否通过调控味蕾水平甘丙肽的表达来影响味觉感知。分别给予各组大鼠6周的高脂饮食、半量饮食和正常饮食, 检测其体重、血糖、血脂等代谢相关指标, 用real-time PCR方法检测其味蕾甘丙肽与GalR2 mRNA的表达变化。结果显示: 与对照组相比, 高脂饮食大鼠的体重显著增加, 血清甘油三酯及血糖水平显著增高, 味蕾水平甘丙肽与GalR2的mRNA表达水平显著降低, 而慢性限制性饮食大鼠味蕾甘丙肽的mRNA表达增高, 是对照组的2.3倍。结合以前的研究, 我们可以得出初步结论: 高脂饮食诱导的肥胖大鼠味觉感受行为学的变化可能与味蕾甘丙肽及其受体的表达变化存在相互关系。味蕾水平的甘丙肽及其受体GalR2参与营养状态调控大鼠味觉感知及摄食行为的外周机制。

**关键词:** 营养状态; 肥胖; 甘丙肽; 味蕾; 大鼠**中图分类号:** R339

## Nutritional status alters the mRNA expressions of galanin and its receptors in taste buds of rats

CHEN Ke<sup>1</sup>, YAN Jian-Qun<sup>1,\*</sup>, SUN Bo<sup>1</sup>, LUO Xiao<sup>1</sup>, WANG Nan<sup>1</sup>, LYU Bo<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China; <sup>2</sup>School of Humanities, Xidian University, Xi'an 710126, China

**Abstract:** The nutritional and metabolic status alters the peripheral taste perception and food intake by participating in the modulation of taste information integration. The taste receptors and neuropeptides in the taste buds are the important targets of this modulation process. To explore the effects of nutritional status on the expressions of galanin and its receptors in the taste buds, we compared the mRNA levels of galanin and its specific receptor GalR2 in the taste buds among the high-fat diet induced obese rats (HF), chronically restricted diet rats (CR) and control rats. The high-fat diet, half of chow diet, and normal chow diet were given to HF, CR and control groups for 6 weeks, respectively. The body weight and some metabolic indexes, including blood glucose, triglyceride and cholesterol levels were detected. The mRNA expressions of galanin and its receptors in taste buds were determined using real-time PCR. Results showed that compared with control rats, the body weights, levels of blood glucose and triglyceride were significantly elevated in HF rats; while the mRNA expressions of galanin and GalR2 were dramatically decreased. However, galanin mRNA expression in CR rats was increased to 2.3 times of that in control group. Considering the results obtained from our previous studies, we conclude that the behavioral changes in tasting choice of HF rats may be related to the expressions of galanin and GalR2 in the taste buds. The changes of galanin and GalR2 in taste buds are involved in the peripheral mechanism of nutritional status regulating taste perception and feeding behavior in rats.

**Key words:** high-fat diet; obesity; galanin; taste buds; rats

Received 2018-04-02 Accepted 2018-09-05

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31401002) and the Natural Science Basic Research Plan in Shaanxi Province of China (No. 2016JM8077).

\*Corresponding author. Tel: +86-29-82655199; E-mail: jqyan810@163.com

味觉是机体的重要感觉之一，引导机体根据自身需求及时补充各种营养物质，避免摄入有毒有害的食物，维持机体的生存和发展<sup>[1,2]</sup>。机体的营养与代谢状态会影响味觉的敏感性，影响味觉信息在中枢的传递和整合，最终参与调节食物的摄入。味蕾是味觉感受的终末器官<sup>[3]</sup>。进入口腔的食物与味蕾上的味觉感受器相互结合，产生味觉感受信息，经过一系列编码和整合，经由味觉神经纤维传递到中枢，形成味觉感知，参与调节摄食行为及机体的能量平衡<sup>[4]</sup>。多种神经递质、调质或肽类物质参与介导这一复杂的感知过程。因此，味蕾上的味觉受体及神经递质都是营养状态调节味觉感知的重要靶点。甘丙肽 (galanin) 就是这些重要的神经递质之一。

Galanin 是 1983 年 Tatemoto 等人从猪小肠提取出来的神经肽。它广泛分布于中枢及外周神经系统，作为神经递质和调质参与机体的神经及内分泌功能<sup>[5-9]</sup>。Galanin 通过与其 3 种 G 蛋白耦联受体结合发挥生理功能：galanin 受体 1 (galanin receptor 1, GalR1)，受体 2 (GalR2) 和受体 3 (GalR3)<sup>[10]</sup>。2006 年 Seta 等人证实大鼠味蕾的轮廓乳头上皮也表达 galanin 及 GalR2 mRNA，而且与味觉特异转导蛋白  $\alpha$ -gustducin、味觉转导通路的重要因子磷脂酶 C- $\beta$ 2 (phospholipase C- $\beta$ 2, PLC- $\beta$ 2) 都存在共表达。研究证实，galanin 在 II 型和 III 型味觉感受细胞表达<sup>[11]</sup>。II 型细胞是味觉感受细胞，可感受不同的味质特性并将其转化为味觉信号。III 型细胞是目前所知的唯一与味觉传入神经有突触联系的细胞，它在味觉信息向中枢的传递中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。受体 GalR2 在味蕾的表达提示 galanin 可能不仅仅通过激活外周传入神经，也可能通过 GalR2 作用于邻近的味觉受体细胞发挥其生理作用。2008 年和 2009 年的研究显示 galanin 表达过量或缺乏影响小鼠对脂肪食物的摄入，这一过程可能是通过调节味蕾 II 型味觉细胞的脂质感受通路来完成的<sup>[13,14]</sup>。2013 年又有研究显示大鼠咽部的神经纤维及毗邻区域类似于味蕾的结构上也表达 galanin<sup>[15]</sup>。这些结果都提示 galanin 作为一种神经递质在味觉感受过程中发挥作用，参与味觉信息的外周感知和传递过程。

以前对 galanin 的研究主要集中在调节摄食行为和体重方面。现在越来越多的研究关注 galanin 在葡萄糖代谢中的重要作用，并发现其与肥胖、糖尿病等代谢综合征密切相关<sup>[16-18]</sup>。中枢 galanin 及其受体的表达受机体营养代谢状态的影响<sup>[19-21]</sup>。很

多研究已经证实营养代谢状态确实会改变机体对味觉刺激的敏感性，这种变化在味觉传递通路上的各个不同水平均可发生<sup>[22-27]</sup>。因此我们推测，外周味蕾 galanin 水平很可能也处于机体营养代谢状态的调控之下。本研究检测了高脂膳食诱导的肥胖大鼠、慢性限制性饮食大鼠以及正常膳食大鼠味蕾水平 galanin 及 GalR2 mRNA 表达的变化，初步探讨营养状态与味蕾 galanin 表达之间相互关系的细胞和分子机制，为深入研究 galanin 影响味觉感知，进而影响摄食和代谢这一复杂机制中扮演的角色奠定基础。

## 1 材料和方法

**1.1 实验动物及其分组** 本实验全部选用西安交通大学医学部实验动物中心提供的健康活泼、无运动障碍的雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠，初始体重 70~95 g。所有动物均用不锈钢代谢笼分笼喂养，动物房温度维持在 18~26 °C，光暗周期为 12 h:12 h (08:00~20:00)，无强烈声光刺激。开始造模前在上述条件下喂养 1 周。将实验动物随机分为 3 组：(1) 对照组 (control group,  $n = 8$ )：给予标准膳食 (12.98% 脂肪，58.62% 碳水化合物，28.40% 蛋白质，2.86 kcal/g)，自由摄入水及食物；(2) 高脂膳食组 (high-fat diet group, HF,  $n = 8$ )：自由摄入水及高脂饮食 (50.52% 脂肪，31.50% 碳水化合物，17.98% 蛋白质，4.14 kcal/g)；(3) 慢性限制性饮食组 (chronically restricted diet group, CR,  $n = 8$ )：自由摄水，但给予正常摄食量的一半，持续喂养 6 周。每周称重一次。动物模型成功建立后，在 10:00~12:00AM 期间处死动物取材。所有针对实验动物的处理方案均符合国家颁布的《实验动物管理条例》，并得到西安交通大学实验动物伦理委员会的批准。

**1.2 血清指标检测** 用 20% 乌拉坦 (0.5 mL/100 g) 麻醉大鼠，腹主动脉取血置于 1.5 mL EP 管内。血液于 4 °C 下以 4000 r/min 的转速离心 10 min，200  $\mu$ L/管分装，冻存于 -80 °C 冰箱，以备检测。分别选用总胆固醇测定试剂盒 (CHOD-PAP 法) 和甘油三酯 ELISA 试剂盒 (北京普尔伟业生物科技有限公司) 检测血清甘油三酯和胆固醇水平，用 Accu-Chek Advantage II (Roche, USA) 血糖仪检测各组大鼠的血糖，采用胰岛素放射免疫试剂盒 (insulin RIA kit, Royal College, London, UK) 检测血清胰岛素水平。

**1.3 味蕾取材** 从麻醉大鼠口角剪开，取出完整

的舌。置于冰生理盐水中。围绕轮廓乳头的边缘注入约 0.9 mL 混合酶溶液，孵育 15~20 min 后，将轮廓乳头切成小块，置于放有 3 mL 无钙混合酶溶液（包含 15 mg 中性蛋白酶，3 mg 胰蛋白酶和 1.5 mg 胶原酶）的器皿内，味蕾上皮很容易即可从肌肉层剥离。立即振荡，即可得到味蕾细胞。迅速投入液氮中。将组织保存于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱，以备检测。

## 1.4 荧光实时定量 PCR

**1.4.1 提取 RNA 并检测** 将收集到的味蕾细胞放入平皿（置冰袋上预冷）中的钢网上，加入 200  $\mu\text{L}$  Trizol，用研磨棒研磨挤压过钢网，收集过网悬液，放入 1.5 mL EP 管中。按照 RNAfast1000 总 RNA 快速抽提试剂盒（上海飞捷生物技术有限公司）的步骤，依次操作，获得总 RNA。储存于  $-80^{\circ}\text{C}$  备用。取 1~2  $\mu\text{L}$  RNA 样品溶于 1 mL 超纯水中，用紫外分光光度仪来衡量 RNA 的纯度和浓度。配制 1.2% 琼脂糖凝胶（50 mL），检测提取的 RNA 的完整性。紫外灯下 18S 和 28S 条带明亮、清晰、条带锐利，并且 28S 的宽度和亮度约是 18S 的两倍以上，说明 RNA 完整无降解。

**1.4.2 反转录 cDNA** 按照 TaKaRa 反转录试剂盒（TaKaRa, Cat. No. DRR037, 日本）的步骤，依次加入以下试剂构建逆转录反应体系（10  $\mu\text{L}$  体系）：2  $\mu\text{L}$  5  $\times$  Prime Script TM 缓冲液，0.5  $\mu\text{L}$  Prime Script TM 反转录混合酶 1，0.5  $\mu\text{L}$  Oligo dT 引物（50  $\mu\text{mol/L}$ ），0.5  $\mu\text{L}$  随机引物（100  $\mu\text{mol/L}$ ），500 ng RNA，最后加 DEPC 水，定量至 10  $\mu\text{L}$ 。在反转录仪上  $37^{\circ}\text{C}$  反应 15 min， $85^{\circ}\text{C}$  条件下反应 5 s，之后迅速置于冰上冷却，所合成的 cDNA 于  $-20^{\circ}\text{C}$  保存备用。

**1.4.3 引物设计及合成** 以 NCBI GenBank 提供的大鼠基因的 cDNA 序列为模板，用 Beacon Designer v 4.0 (Premier Biosoft, USA) 软件辅助设计引物序列，并在 NCBI 网页中经引物特异性 (Blast) 检测，所设计的引物序列（表 1）均符合实验要求。

**1.4.4 Real-time PCR** 按 TaKaRa 试剂盒 (Cat. No. DRR037, 日本) 的步骤，依次加入以下试剂构建 PCR 反应体系：12.5  $\mu\text{L}$  SYBR Green premix Ex Taq TM，0.5  $\mu\text{L}$  正向引物（10  $\mu\text{mol/L}$ ），0.5  $\mu\text{L}$  反向引物（10  $\mu\text{mol/L}$ ），2  $\mu\text{L}$  cDNA，最后加 DEPC 水至 25  $\mu\text{L}$ ，振荡混匀，离心。置于 BIO-RAD iQ5 荧光定量 PCR 仪中按下述反应条件进行扩增：预变性（ $95^{\circ}\text{C}$ ，10 s），1 个循环；PCR 反应（ $95^{\circ}\text{C}$ ，5 s； $58\sim 60^{\circ}\text{C}$ ，30 s），40~45 个循环；绘制熔解曲线。同时用去离子水代替反转录产物作为 PCR 反应体系的阴性对照，以排除操作中的 DNA 污染。

**1.4.5 PCR 产物琼脂糖凝胶电泳** 配制 4% 琼脂糖凝胶，对 PCR 产物进行电泳。电泳约 1 h 后，全自动凝胶成像系统观察并采集图像。

**1.5 数据分析** 所有数据均以  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  表示。采用统计软件 Prism 6.0，双因素方差分析及  $t$  检验进行差异显著性的统计学分析，以  $P < 0.05$  作为有显著性差异的统计学标准。定量 PCR 目的基因 mRNA 的相对表达量采用  $2^{-\Delta\text{Ct}}$  法计算并统计，计算公式如下：

$$\text{目的基因标准化表达量} = \frac{(E_{\text{目的基因}})^{\Delta\text{Ct}_{\text{目的基因}}(\text{对照组} - \text{实验组})}}{(E_{\text{管家基因}})^{\Delta\text{Ct}_{\text{管家基因}}(\text{对照组} - \text{实验组})}}$$

$E_{\text{目的基因}}$  代表目的基因的表达； $E_{\text{管家基因}}$  为参考基因的表达； $\Delta\text{Ct}$  为实验组与对照组 Ct (cross threshold) 的差值。实验组与对照组之间的显著性比较用双因素方差分析，实时定量 PCR 的结果用 REST 软件进行分析。

## 2 结果

### 2.1 不同营养状态大鼠体重的增长变化

双因素方差分析结果显示：对照组、HF 组和 CR 组 3 组大鼠的体重从第一周 [ $F(2, 21) = 34.228$ ,  $P < 0.001$ ] 到第六周 [ $F(2, 21) = 32.239$ ,  $P < 0.001$ ] 均表现出显著性差异。如图 1 所示：高脂膳食喂养 6

表 1. Real-time PCR 引物序列  
Table 1. Real-time PCR primer sequences

Target gene	Gene ID	Primers sequence (5'-3')	Orientation	Product size (bp)
Galanin	204236	ATCGGTTGTTGCTCCTTCTCTG	Forward	80
		TTGTTGGTCTTGTCATCGTCATCC	Reverse	
GalR2	29234	CGGCGTCTGGCACTTTGGG	Forward	147
		CGGAACCTTGGTGGAGGAGATGG	Reverse	
$\beta$ -actin	55574	CATTTCGGCAATGAGCGGTTCC	Forward	146
		TGTGTTGGCATAAGGGTCTTTACG	Reverse	

周后，大鼠体重显著增加，最终达  $(371.15 \pm 4.12) \text{ g}$  ( $n = 8$ )，与对照组  $[(335.20 \pm 4.41) \text{ g}, n = 8]$  相比，增加约 20%。与对照组相比，HF 大鼠在第 4、5、6 周表现出体重显著增加 ( $P = 0.003, P = 0.004, P = 0.001$ )；但 CR 大鼠体重增加较缓，在第六周时仅为  $(234.88 \pm 4.20) \text{ g}$  ( $n = 8$ )，从第一周起，CR 的体重就显著低于对照组 ( $P < 0.001$ )。

### 2.2 不同营养状态大鼠的血清代谢指标

我们检测了不同营养状态大鼠血清胆固醇、甘油三酯、葡萄糖和胰岛素的水平。结果显示，HF 大鼠的甘油三酯是对照组的 2.2 倍 ( $P = 0.003$ )，胆固醇水平有增高趋势，但并未表现出显著差异。CR 大鼠的胆固醇和甘油三酯水平与对照组相比均有降低趋势，无显著变化。CR 大鼠的血清甘油三酯 ( $P < 0.001$ ) 和胆固醇 ( $P = 0.049$ ) 水平比 HF 大鼠显著降低 (图 2)。

检测血糖相关指标显示：HF 诱导的肥胖大鼠血糖水平与对照组相比显著增加 ( $P = 0.038$ )，而 CR 大鼠的血糖有减低趋势，进一步分析表明 CR 大鼠血糖水平比 HF 大鼠显著降低 ( $P < 0.001$ )。HF 大鼠血清胰岛素水平与对照组相比无显著变化，而 CR 大鼠的血清胰岛素与对照组和 HF 组相比均显著降低 ( $P < 0.001$ ) (图 3)。

### 2.3 营养状态对大鼠味蕾galanin及其受体mRNA表达的影响

图 4 显示大鼠味蕾的 galanin 及其受体 GalR2 的

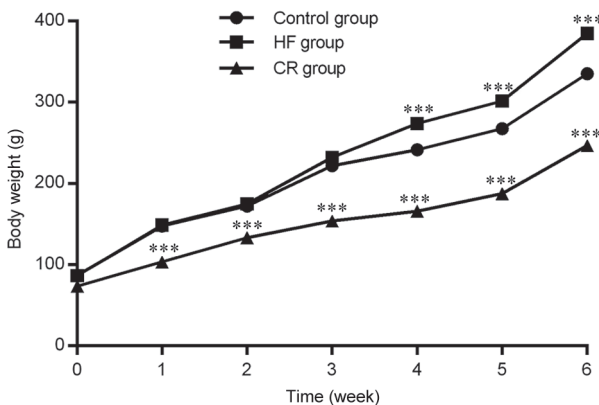


图 1. 不同营养状态大鼠的体重变化  
Fig. 1. The body weights of rats upon different nutritional status. The body weights of high-fat diet (HF) rats were significantly higher from the 4th week to the 6th week than those of control rats. During the whole experimental period, the body weights of chronically restricted diet (CR) rats were lower than those of control rats. Mean  $\pm$  SD,  $n = 8$ ,  $***P < 0.001$  vs control group.

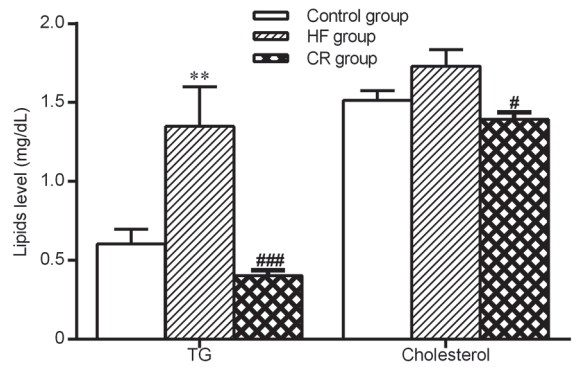


图 2. 不同营养状态大鼠的血清甘油三酯和胆固醇水平  
Fig. 2. The plasma triglyceride (TG) and cholesterol levels of rats upon different nutritional status. The plasma TG concentration of high-fat diet (HF) rats was significantly higher than that of the control rats. The plasma TG and cholesterol concentrations of chronically restricted diet (CR) rats were markedly lower than those of HF rats. Mean  $\pm$  SD,  $n = 8$ ,  $**P < 0.01$  vs control group,  $^{\#}P < 0.05$  and  $###P < 0.001$  vs HF group.

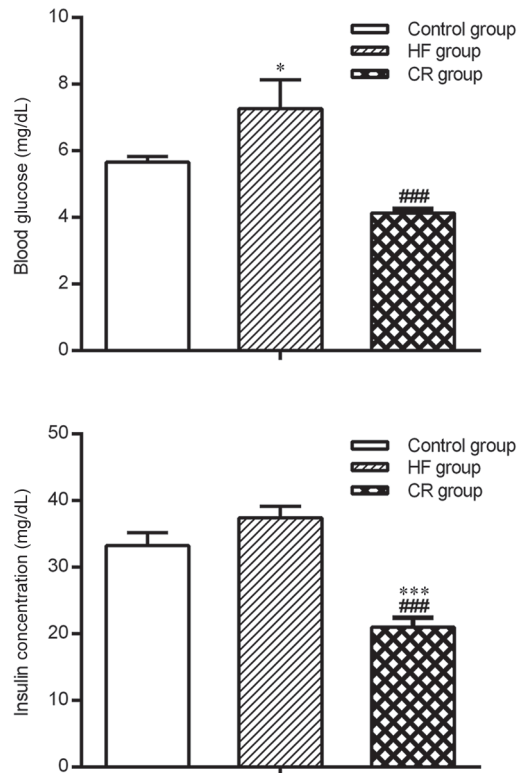


图 3. 不同营养状态大鼠的血糖及胰岛素水平  
Fig. 3. The blood glucose and insulin levels of rats upon different nutritional status. The blood glucose concentration of high-fat diet (HF) rats was significantly higher than that of the control rats. Plasma insulin level in chronically restricted diet (CR) rats decreased markedly compared to those of control and HF rats. Mean  $\pm$  SD,  $n = 8$ ,  $^*P < 0.05$ ,  $***P < 0.001$  vs control group;  $###P < 0.001$  vs HF group.

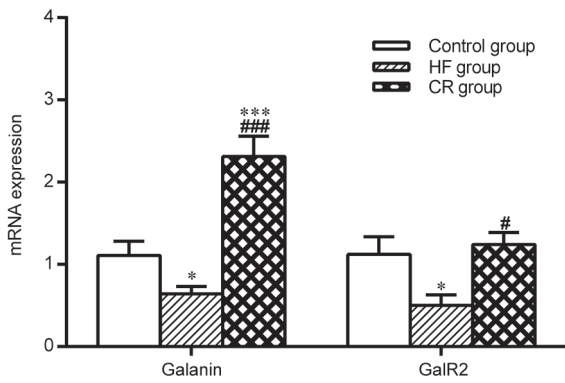


图 4. 营养状态对味蕾上galanin及其受体GalR2 mRNA表达的影响

Fig. 4. The mRNA expression of galanin and its receptor GalR2 in taste buds of rats upon different nutritional status. The expression of galanin and GalR2 decreased significantly in high-fat diet (HF) rats compared to those of the control rats. Galanin expression level in chronically restricted diet (CR) rats was markedly higher than that of HF rats. Mean  $\pm$  SD,  $n = 8$ , \* $P < 0.05$  and \*\*\* $P < 0.001$  vs control group; # $P < 0.05$  and ### $P < 0.001$  vs HF group.

mRNA 表达受到营养状态的显著影响, HF 大鼠味蕾 galanin 的表达与对照组相比显著降低 (36%) ( $P = 0.016$ ), CR 大鼠味蕾 galanin 的表达显著增高, 是对照组的 2.3 倍。HF 和 CR 大鼠之间也表现出显著性差异 (图 4)。HF 大鼠味蕾的 GalR2 表达与对照组相比显著降低 ( $P = 0.024$ ), CR 大鼠与对照组相比未表现出显著差异 ( $P = 0.656$ ), 但比 HF 组表达显著增高。

### 3 讨论

近年来, 越来越多的研究证实, 营养代谢失衡, 尤其是肥胖和糖尿病影响机体的味觉感知及摄食行为, 其中涉及到复杂的神经调控机制。我们以前的研究显示, 高脂膳食诱导的肥胖大鼠味蕾甜味受体 T1R2/T1R3 的表达显著减少, 其下游信号分子的表达也有变化, 这些变化可能是导致肥胖大鼠对甜味质的喜好率下降及摄入显著减少的原因之一<sup>[28]</sup>。这一结果证实了机体营养状态影响味觉感受器味蕾上的受体表达, 直接影响味觉的感知和摄入。由此推测, 味蕾上参与味觉感知形成及味觉信号传递的神经递质可能也处于营养状态的调控之下。

为了验证这一推断, 深入探讨机体营养代谢状态影响味觉感知的外周机制, 以及味蕾 galanin 在

其中扮演的角色, 我们检测了 HF、CR 大鼠味蕾水平 galanin 及其受体 GalR2 的 mRNA 表达。结果显示, 与对照组相比, HF 组 galanin 和受体 GalR2 的表达水平显著降低, 而 CR 大鼠味蕾 galanin 和受体 GalR2 的表达增高。结合之前的研究结果<sup>[28]</sup>, 我们认为, 营养状态不但影响大鼠味蕾的味觉受体及其下游信号分子的表达, 也影响味蕾上参与味觉感知的神经递质 galanin 的表达。这种 mRNA 水平的变化可能是不同营养状态大鼠对味觉感受及摄入存在显著性差异的重要机制之一。味蕾 galanin 及其受体 GalR2 基因表达的变化参与调控大鼠的外周味觉感知。

很多研究证实, 营养及代谢状态影响血清 galanin 水平及其在中枢和外周的表达。肥胖儿童血清 galanin 水平显著增高, 其水平与胰岛素抵抗和甘油三酯水平呈正相关, 提示血清 galanin 水平与肥胖儿童的糖脂代谢密切相关<sup>[29]</sup>; 2 型糖尿病血清 galanin 水平显著增加, 健康成人经口腔给予葡萄糖后血清 galanin 水平增加<sup>[30, 31]</sup>。SD 大鼠及肥胖 Zucker 大鼠摄入高脂膳食后, 中枢 galanin 及其受体的表达显著增高; 2 型糖尿病小鼠海马 galanin mRNA 的表达上调, 十二指肠的表达减少, galanin 可能通过脑肠轴参与调节葡萄糖代谢<sup>[19, 21]</sup>。这些研究都证实血清 galanin 水平与机体营养状态密切相关, 中枢和外周 galanin 的表达水平都处于机体营养代谢状态的调控之下。以上研究显示, 在肥胖、糖尿病等代谢异常状态下, galanin 在下丘脑和海马的表达增加, 在肠道的表达减少。本研究显示 galanin 在肥胖大鼠味蕾的表达也减少, 说明其在中枢和外周组织的表达变化并不一致, 提示机体营养状态可能是通过不同的信号通路来调节外周和中枢 galanin 的表达。

近年来, 越来越多的研究证实 galanin 通过中枢及外周机制参与葡萄糖代谢, 与肥胖、糖尿病等代谢综合征密切相关<sup>[16, 17]</sup>。Galanin 通过增加胰岛素敏感性抑制 2 型糖尿病的发生, 这一作用是通过中枢 galanin 受体 GalR1 和 GalR2 来完成的<sup>[32-34]</sup>。在外周, galanin 通过抑制胰腺  $\beta$  细胞分泌胰岛素, 增强骨骼肌和脂肪组织的胰岛素敏感性, 参与调节葡萄糖代谢<sup>[35]</sup>。本研究结果显示高脂膳食诱导的肥胖大鼠味蕾水平 galanin 及其受体的表达都减少, 说明至少在味蕾水平 galanin 的效应减弱。那么高脂膳食诱导的肥胖大鼠胰岛素分泌增加, 敏感性减弱, 调节血糖的能力减弱是否与外周 galanin 及其

受体表达的变化相关, CR 大鼠胰岛素水平显著减少是否也有 galanin 参与其中? 这些都需要进一步研究证实。我们将深入探讨不同营养状态下血清 galanin 水平, 其他外周组织 galanin 及其受体表达的变化, 继续深入探讨 galanin 参与营养状态调控的外周机制。

由于存在着复杂的遗传、生物及心理因素, 营养状态与味觉感知之间的相互关系还不十分清楚。本研究探讨了营养状态对味蕾 galanin 及其受体 mRNA 表达的影响, 试图探讨 galanin 参与营养代谢调控外周味觉感知的可能机制。本研究结果表明营养状态可能通过复杂的机制影响外周味觉感知, 其中涉及味蕾水平 galanin 及其受体 GalR2 mRNA 表达的变化。我们的研究从 mRNA 水平进一步证实了至少味蕾细胞的 galanin 和 GalR2 受体水平的表达受到代谢营养状态的影响。具体这种表达变化如何进一步影响外周的味觉感知还需深入的研究。

### 参考文献

- 1 Katz DB, Nicolelis MA, Simon SA. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. IV. There is more to taste than meets the tongue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278: G6–G9.
- 2 Breslin PA, Huang L. Human taste: peripheral anatomy, taste transduction, and coding. *Adv Otorhinolaryngol* 2006; 63: 152–190.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 Tatemoto K, Rokaeus A, Jornvall H, McDonald TJ, Mutt V. Galanin - a novel biologically active peptide from porcine intestine. *FEBS Lett* 1983; 164: 124–128.
- 6 Branchek TA, Smith KE, Gerald C, Walker MW. Galanin receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 109–117.
- 7 Waters SM, Krause JE. Distribution of galanin-1, -2 and -3 receptor messenger RNAs in central and peripheral rat tissues. *Neuroscience* 2000; 95: 265–271.
- 8 Koegler FH, Ritter S. Galanin injection into the nucleus of the solitary tract stimulates feeding in rats with lesions of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Physiol Behav* 1998; 63: 521–527.
- 9 Mitchell V, Bouret S, Prevot V, Jennes L, Beauvillain JC. Evidence for expression of galanin receptor Gal-R1 mRNA in certain gonadotropin releasing hormone neurones of the rostral preoptic area. *J Neuroendocrinol* 1999; 11: 805–812.
- 10 Langel U. Galanin receptor ligands. Springerplus 2015; 4(Suppl 1): L18.
- 11 Seta Y, Kataoka S, Toyono T, Toyoshima K. Expression of galanin and the galanin receptor in rat taste buds. *Arch Histol Cytol* 2006; 69: 273–280.
- 12 Seta Y, Toyoshima K. Three-dimensional structure of the gustatory cell in the mouse fungiform taste buds: a computer-assisted reconstruction from serial ultrathin sections. *Anat Embryol (Berl)* 1995; 191: 83–88.
- 13 Karatayev O, Baylan J, Leibowitz SF. Increased intake of ethanol and dietary fat in galanin overexpressing mice. *Alcohol* 2009; 43: 571–580.
- 14 Adams AC, Clapham JC, Wynick D, Speakman JR. Feeding behaviour in galanin knockout mice supports a role of galanin in fat intake and preference. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 199–206.
- 15 Suzuki T, Sato T, Kano M, Ichikawa H. The distribution of galanin-immunoreactive nerve fibers in the rat pharynx. *Neuropeptides* 2013; 47: 231–236.
- 16 Fang PH, Yu M, Shi MY, Zhang ZW, Sui YM, Guo LL, Bo P. Galanin peptide family as a modulating target for contribution to metabolic syndrome. *Gen Comp Endocrinol* 2012; 179: 115–120.
- 17 Fang PH, Yu M, Shi MY, He B, Zhang ZW, Bo P. The neuropeptide galanin benefits insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Curr Protein Pept Sci* 2013; 14: 669–673.
- 18 Abot A, Lucas A, Bautzova T, Bessac A, Fournel A, Le-Gonidec S, Valet P, Moro C, Cani PD, Knauf C. Galanin enhances systemic glucose metabolism through enteric Nitric Oxide Synthase-expressed neurons. *Mol Metab* 2018; 10: 100–108.
- 19 Spangeus A, El-Salhy M. Myenteric plexus of obese diabetic mice (an animal model of human type 2 diabetes). *Histol Histopathol* 2001; 16: 159–165.
- 20 Zafar MI, Hu CN, Liu DF, Shafqat RA, Gao F. Insulin detemir causes lesser weight gain in comparison to insulin glargine: role on hypothalamic NPY and galanin. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 458104. doi: 10.1155/2014/458104.
- 21 Abdul-Rahman O, Sasvari-Szekely M, Ver A, Rosta K, Szasz BK, Kereszturi E, Keszler G. Altered gene expression profiles in the hippocampus and prefrontal cortex of type 2 diabetic rats. *BMC Genomics* 2012; 13: 81.
- 22 Huang T, Staehler F. Effects of dietary Na<sup>+</sup> deprivation on epithelial Na<sup>+</sup> channel (ENaC), BDNF, and trkB mRNA expression in the rat tongue. *BMC Neurosci* 2009; 10: 19.
- 23 Inoue M, Tordoff MG. Calcium deficiency alters chorda tympani nerve responses to oral calcium chloride. *Physiol Behav* 1998; 63: 297–303.

- 24 Jacobs KM, Mark GP, Scott TR. Taste responses in the nucleus tractus solitarius of sodium-deprived rats. *J Physiol* 1988; 406: 393–410.
- 25 McCaughey SA, Scott TR. Rapid induction of sodium appetite modifies taste-evoked activity in the rat nucleus of the solitary tract. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R1121–R1131.
- 26 Shimura T, Komori M, Yamamoto T. Acute sodium deficiency reduces gustatory responsiveness to NaCl in the parabrachial nucleus of rats. *Neurosci Lett* 1997; 236: 33–36.
- 27 Huang T, Yan J. Dietary sodium deprivation reduces gustatory neural responses of the parabrachial nucleus in rats. *Neurosci Lett* 2008; 432: 170–173.
- 28 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.
- 29 Acar S, Paketci A, Kume T, Demir K, GURSOY Calan O, Bober E, Abaci A. Positive correlation of galanin with insulin resistance and triglyceride levels in obese children. *Turk J Med Sci* 2018; 48: 560–568.
- 30 Legakis I, Mantzouridis T, Mountokalakis T. Positive correlation of galanin with glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 759–760.
- 31 Legakis IN, Mantzouridis T, Mountokalakis T. Positive correlation of galanin with glucose in healthy volunteers during an oral glucose tolerance test. *Horm Metab Res* 2007; 39: 53–55.
- 32 Fang PH, Shi MY, Zhu Y, Bo P, Zhang ZW. Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance. *Exp Gerontol* 2016; 73: 72–77.
- 33 Fang P, Zhang L, Yu M, Sheng Z, Shi M, Zhu Y, Zhang Z, Bo P. Activated galanin receptor 2 attenuates insulin resistance in skeletal muscle of obese mice. *Peptides* 2018; 99: 92–98.
- 34 Bu L, Chang X, Cheng X, Yao Q, Su B, Sheng C, Qu S. Activated central galanin type 1 receptor alleviated insulin resistance in diabetic rat muscle. *J Neurosci Res* 2016; 94: 947–955.
- 35 Fang P, Yu M, Shi M, He B, Zhang Z, Bo P. The neuropeptide galanin benefits insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Curr Protein Pept Sci* 2013; 14: 669–673.