

· 综 述 ·

肠道味觉受体细胞及其甜味感受

王腾浩, 石锦芹, 秦玉梅, 邓少平

(浙江工商大学 食品感官科学实验室, 中国浙江 杭州 310035)

摘 要: 味觉是人和动物的一种基本生理感觉, 用来识别食物的性质、调节食欲、控制摄食量。味觉不仅仅存在于口腔中, 同样存在于胃肠道中。最近研究表明, 动物肠道的粘膜上存在着表达味觉受体和味觉相关因子的细胞, 调控着肠道激素如 GLP-1 和 GIP 的分泌以及糖转运体 SGLT-1 和 GLUT-2 的表达。甜味剂的刺激影响这些激素的分泌及载体的表达, 从而影响机体对葡萄糖的吸收和利用。肠道味觉的研究有助于揭示肠道消化吸收功能的调控机理, 同时为糖尿病、肥胖、代谢失调及其它饮食相关疾病的治疗提供新的切入点。主要介绍了肠道粘膜上的味觉受体细胞、味觉的信号转导途径以及甜味感受对肠道激素的分泌和葡萄糖吸收的影响, 最后讨论了味觉细胞生物学的发展方向。

关键词: 感官科学; 肠道; 味觉受体; 信号转导; 肠道激素

中图分类号: Q26; Q48

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2008)04-0288-05

Taste Cells and Sweet Gustatory Sense in the Gut

WANG Teng-hao, SHI Jin-qin, QIN Yu-mei, DENG Shao-ping

(Sensory Science Laboratory, Zhejiang Gongshang University, Hangzhou 310035, Zhejiang, China)

Abstract: Gustation is one of the human and animals' basic physiological senses, used for recognition of the nature of diet, regulation of appetite, and control of food intake. Besides in the oral cavity, the taste receptor cells and the taste signaling elements were discovered in the gastrointestinal tract, especially in the enteroendocrine cells. According to the recent research works, the taste cells as well as the taste receptors and α -gustducin were detected on the enteromucosal epithelium. Their presence in the gut could regulate the secretion of intestinal hormones such as GLP-1 and GIP and the expression of SGLT-1 and GLUT-2, which could also be regulated by sweetener stimulation, and accordingly absorption of glucose might be adjusted in such ways. The study of intestinal gustatory sense conduces to elucidate the mechanism of assimilation and absorption of glucose and to provide a novel approach to treat the patients with diet-related diseases such as diabetes, obesity and enteral metabolic disorders. The taste receptor cells among the enteromucosal cells, the expression of the gustatory signaling elements, the mechanism of the gustatory signal transduction, the influence sweet gustatory sense on secretion of the intestinal hormones and the absorption of glucose were reviewed, and the future development of gustatory cell biology were discussed.

Key words: sensory science; gut; gustatory sense; signal transduction; intestinal hormones

(Life Science Research 2008, 12(4) 288~292)

收稿日期: 2008-07-07; 修回日期: 2008-09-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30770536); 浙江省科技厅新苗项目(2008R40G2050028); 浙江工商大学研究生科研创新基金(1110XJ1508066)

作者简介: 王腾浩(1985-), 男, 浙江天台人, 硕士研究生, 主要从事味觉分子细胞生物学和味觉细胞芯片研究, Tel: 0571-88071024-8593, E-mail: Qdeng100@yahoo.com.cn

味觉是动物最基本、最原始的生理感觉之一,从最简单的水生动物到复杂的哺乳动物以至人类都有其独特的味觉系统,人和动物利用味觉来识别食物的性质、调节食欲、控制摄食量。人们一直认为味觉仅存在于口腔中,相关的研究也主要集中在舌头上的味觉感受器—味蕾上,主要研究其味细胞(taste cells)的味觉感受机理、信号传导及细胞通讯机制。肠道一直被认为是食物消化和吸收的器官,而对于肠道的化学感受即人们如何感知肠道中的化合物,进而调控食欲和控制摄食量,所知甚少。近几年的研究表明,肠道不仅仅是消化和吸收的器官,同时也是味觉感受器官,其内腔粘膜上存在味觉感受器—味觉受体细胞(taste cells of the gut)^[1]。肠道的化学感受机制与肠道的消化吸收功能密切相关,对肠道中味感觉的研究有助于揭示肠道消化吸收功能的调节过程,也为糖尿病、肥胖、肠道代谢异常等饮食相关疾病的调控提供依据^[2],是一个急需解决的科学问题,也是近年来国际上研究的热点之一。

最近几年,味觉科学家们主要从分子和细胞水平从口腔味觉切入到胃肠道味觉的相关研究当中,取得了较大的成果。浙江工商大学感官科学实验室主要从事味觉分子细胞生物学的研究,在本文中我们主要介绍哺乳动物肠道味觉受体细胞、信号传导机制以及甜味刺激引起的代谢效应等的研究进展,最后讨论了由于肠道味觉受体细胞发现所引导的味觉生物学发展的一些可能方向,以期引起广泛的迫切关注。

1 肠道味觉受体细胞

26年前,Newson B等^[3]用电镜观察大鼠回肠,发现在小肠腺窝基底膜下有粘膜下层神经元类似细胞,这些细胞具有类似树突的功能,经常与附近粘膜下神经丛进行交流,此外存在于粘膜上皮中的透明细胞(Clear cells),其形态类似于味蕾中的味细胞,间或与粘膜下层神经丛交流,该透明细胞与粘膜下神经元样细胞可能行使着一种特殊的识别功能,进而提出胃肠道中含有能探测营养物质的“味”细胞。

肠内分泌细胞是肠腔粘膜上特化上皮细胞,被认为是肠腔内的初级化学感受器,通过分泌激素和神经递质激活相应的靶细胞和神经通路,进而响应肠腔内容物^[4]。最近,Egan JM等^[5]认为肠道内存在味觉受体细胞,通过味觉信号传导和信

息传递来感受肠道内含物。Sternini C等^[1]证明,肠道中的味觉受体细胞存在于肠腔粘膜上,是特化的上皮细胞(K、L型内分泌细胞),它们表达味觉受体及味觉信号分子,并具有调节胃肠道和食物摄取的功能。

1.1 味觉受体

目前已经确定的哺乳动物的味觉受体基因家族有两个^[6,7]:味觉受体第一家族(taste receptor family 1 members, T1Rs)和味觉受体第二家族(taste receptor family 2 members, T2Rs)。其中T1Rs家族由T1R1、T1R2和T1R3 3个基因组成,它们以异源二聚体的形式发挥作用:T1R1和T1R3结合形成甜味受体,T1R2和T1R3一起作为鲜味受体。而T2Rs是苦味受体。他们都属于G蛋白偶联受体(GPCR)超家族。

甜味受体不仅在口腔味觉中存在,同样存在于肠道系统中^[8,9]。Dyer J等^[9]用RT-PCR(reverse transcription-PCR)、实时PCR(real time-PCR)和蛋白质分子印迹技术从mRNA和蛋白质水平证明了小肠粘膜细胞上存在甜味受体。他们发现在CD-1小鼠的小肠粘膜上有甜味受体T1R2和T1R3的二聚体表达(图1),表达水平以空肠段高于近端和末端小肠,在小鼠肠内分泌细胞系STC-1中也有T1R受体家族的表达,但在吸收性肠上皮细胞系CaCo2-TC7、IEC-6和FHs74Int中均未检测到甜味受体的表达。甜味受体的表达水平不仅在小肠从近端到末端的方向上存在差异,在小肠腺窝—绒毛轴上的表达也有差异,都以绒毛处表达较高,腺窝处表达较少。

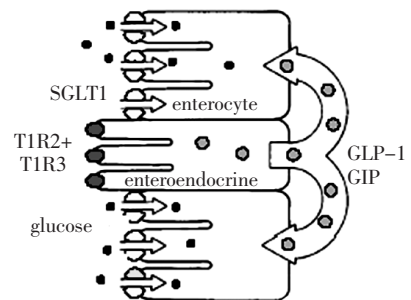


图1 肠腔味觉受体细胞中甜味受体、SGLT1的表达及胃肠激素的分泌^[10]

Fig.1 Expression of sweet taste receptors and SGLT1 in the gut enterendocrine cells and the secretion of gastrointestinal hormones^[10]

不仅甜味受体在肠道系统中被发现,肠道中同时还存在苦味受体和鲜味受体^[11-14]。Wu S V等^[11]的研究用RT-PCR技术证明苦味受体T2Rs

在小鼠肠道内分泌细胞中选择性表达。当用苦味剂如苯甲地那铵或苯基硫脲刺激 STC-1 细胞时, 胞内 Ca^{2+} 浓度会迅速上升. Bezençon C 等^[13] 研究证实肠道内同样存在 T1R1/T1R3 二聚体和鲜味相关因子的表达。

1.2 味觉信号分子

Gustducin 是一种味觉特异 G 蛋白, 在哺乳动物的口腔味觉细胞里都有表达. Gustducin 和其它 G 蛋白一样, 由 3 个亚基组成, 分别为 α -gustducin ($G_{\alpha-gust}$), β_3 和 γ_{13} . Gustducin 与 3 种味觉受体 T2Rs、T1R2+T1R3、T1R1+T1R3 均存在部分共表达^[15]. 1996 年 Höfer D 等^[16] 的研究表明, 在大鼠十二指肠、结肠粘膜表面有 $G_{\alpha-gust}$ 阳性表达的上皮细胞, 从此揭开了肠道味蛋白的研究的新篇章. 后来相继报道 $G_{\alpha-gust}$ 不仅存在肠道里, 还存在于胃和胰腺细胞中^[11,16]. 研究者们在小鼠的肠道粘膜上发现 mRNA 编码的 $G_{\alpha-gust}$ 并通过原位杂交实验进行了证实^[13,17]. 同时, 研究者发现了在小肠的粘膜内分泌细胞上还存在味觉信号转导相关的蛋白 Transducin 的 α 亚基 2 ($G_{\alpha 2}$)^[11,12], 但他们发现其分泌细胞和表达 $G_{\alpha-gust}$ 的分泌细胞形态和分布各不相同, 并认为它们可能由不同类型的分泌细胞所表达。

另外两种和苦、甜、鲜味转导途径相关的信号分子磷脂酶 C- $\beta 2$ (phospholipase C- $\beta 2$, PL C- $\beta 2$) 和瞬时受体势离子通道 M5 (transient receptor potential ion channel M5, TRPM5) 在肠内分泌细胞系 STC-1 中也得到表达^[11,18]. Margolskee RF 等^[17] 研究表明, 在肠内分泌细胞系 GLUTag 中同样表达味觉相关因子, 包括 T1R2, T1R3 和 $G_{\alpha-gust}$. 另外, 在人的肠道内分泌细胞系中 (包括 HuTu-80 和 NCI-H716) 发现了 $G_{\alpha-gust}$ 、T1Rs 和 TRPM5 的共表达^[6].

2 肠道味觉受体细胞的信号转导机制

动物的口腔味觉系统能够识别苦、甜、酸、咸、鲜 5 种基本味觉. 肠道内存在着苦、甜、鲜 3 种味觉受体和相关味觉信号分子, 酸味和咸味受体还有待发现. 味觉受体和味质 (tastant) 结合后, 会导致味觉细胞的细胞膜去极化和神经递质的释放. 通过这种方式, 味觉受体细胞将感受到的化学信号转化为电信号在神经系统中传递和加工, 最后反馈到肠道系统来调控消化吸收过程. 但对于肠道味觉受体, T1Rs、T2Rs 及味觉相关因子

gustducin, PLC $\beta 2$ 和 TRPM5 是如何协调进行信号转导还没有完全研究清楚^[19].

味觉物质多种多样, 且分子结构无共性, 因此味觉物质的信号转导机制也应该是多样的. Dyer J 等^[9] 认为, 肠道味觉受体细胞可能存在不同但又相互依赖的信号转导模式 (图 2).

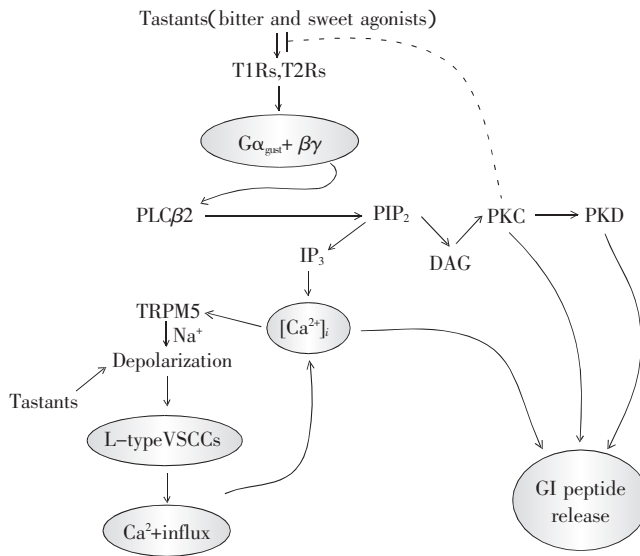
2.1 GPCR-Gs-cAMP 途径

味质与相应受体 (T1Rs / T2Rs) 结合, 活化 $G_{\alpha-gust}$, 从而激活胞内的腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC), 产生 cAMP, 导致胞内 cAMP 浓度上升, 从而激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA), PKA 磷酸化修饰 K^+ 通道, 从而关闭 K^+ 通道, 抑制 K^+ 外流, 引起味觉细胞膜的去极化, 然后开启 L 型电压依赖性 Ca^{2+} 离子通道 (L-type voltage-sensitive Ca^{2+} channel, L-VSCCs), 导致胞外 Ca^{2+} 内流, 胞质内游离的 Ca^{2+} 浓度 ($[Ca^{2+}]_i$) 上升, 引起神经递质释放^[18,20].

2.2 GPCR- $G_{\alpha}/G_{\beta\gamma}$ -IP3 途径

当味质和味觉受体结合后, 激活 α -gustducin- G_{β_3} - $G_{\gamma 13}$ 三聚体 释放 Gustducin 的 $\beta\gamma$ 亚基二聚体, 该二聚体使 PLC $\beta 2$ 活化, 从而激活磷酸肌醇途径, 这使得质膜上的 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇 (PIP2) 水解成 1,4,5-三磷酸肌醇 (IP3) 和二酯酰甘油 (diacylglycerol, DAG). IP3 的增多导致胞内钙库膜上的 IP3-门控 Ca^{2+} 离子通道开放, 储备的 Ca^{2+} 释放, $[Ca^{2+}]_i$ 上升, 激活 TRPM5, 从而促进膜的去极化. DAG 则激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和蛋白激酶 D (protein kinase D, PKD), 它们通过磷酸化修饰 K^+ 通道, 关闭 K^+ 通道, 从而引起味觉细胞膜的去极化和神经递质的释放^[21,22].

上述两途径虽有诸多不同之处, 但两者均能引起细胞膜的去极化和 $[Ca^{2+}]_i$ 的增加. 肠道上的味觉信号转导途径尚未研究清楚, 但是相关研究证实了上述细胞信号转导途径是存在的. 当用苦味物质 (苯酸苯铵酰胺, DB) 刺激 STC-1 的时候可引起 $[Ca^{2+}]_i$ 的升高^[12], 且这种 Ca^{2+} 的内流是 Na^+ 依赖型的^[18], 在其它肠道内分泌细胞中也存在相同的现象^[22]. 值得注意的是, Chen M C 等研究发现苦味信号转导过程中存在着 PKC 负反馈回路, 当苦味物质和受体结合后, 味觉受体细胞通过负反馈抑制更多苦味物质和受体的结合 (如图 2 虚线所示), 从而保护肠道系统, 这很可能是肠道系统在长期进化过程中形成的一种自我保护机制.

图 2 肠腔味觉受体细胞的信号传导过程^[23]Fig.2 Tastant-induced signaling transduction in a taste cell of the gut^[23]

3 肠道的甜味效应

肠道通过味觉受体细胞感受肠腔内容物, 激活小肠—大脑神经通路, 从而调控食物摄取。甜味剂刺激肠道味觉细胞时, 引起 $[Ca^{2+}]_i$ 的升高, 同时释放胃肠激素包括胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK), 胰腺多肽 YY(peptide YY, PYY)和肠促胰岛素(Glucagon-like peptide-1, GLP-1), 同时激活迷走神经和相应的靶细胞(如激活胰腺的 β 细胞释放胰岛素)^[4, 24], 引起相应的生理生化反应。

DB 刺激 STC-1 时, 细胞通过开启 L-VSCCs 增加 $[Ca^{2+}]_i$ 来释放 CCK, CCK 作用于迷走神经终端, 然后通过神经系统把信号传递给食欲中枢, 产生过饱信号来终止摄食^[18]。而用甜味剂(天然甜味剂或人工甜味剂)刺激肠道甜味受体细胞, 引起 $[Ca^{2+}]_i$ 的增加, 并增加 GLP-1、葡萄糖依赖型胰岛素(Glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)、 Na^+ 依赖型葡萄糖转运子(Sodium dependent glucose transporter-1, SGLT-1)、葡萄糖转运子 GLUT-2 及其它肠道激素的释放, 进而影响胰岛素的分泌来调节血糖浓度、营养素的吸收及其它肠道功能^[5, 25, 26]。

对正常小鼠而言, 其口腔甜味偏好具有可塑性, 即甜味物质刺激可提高味蛋白和相关因子的表达水平。有研究表明, 用甜味剂(天然甜味剂和人工甜味剂)刺激野生型小鼠肠道内分泌细胞, 介导糖类物质吸收的 SGLT-1 和 GLUT-2 的表达量都

随着的甜味剂含量增加而显著提高^[17, 25, 27]。基因敲除实验显示, 高糖膳食(营养型蔗糖或非营养型三氯蔗糖)下 $G_{\alpha-gust}$ 和 T1R3 遗传缺失型小鼠的 SGLT-1 表达水平与低糖膳食无异, 都与低糖膳食下野生型小鼠 SGLT-1 的表达水平相当^[17]。Egan JM 等^[5]的研究表明, $G_{\alpha-gust}$ 缺失型小鼠 GLP-1 和胰岛素的分泌量明显减少, 影响机体血糖浓度。

以上实验表明, 高糖膳食状况可以促进肠道中味觉受体及偶联蛋白的表达, 味觉受体及偶联蛋白表达水平的提高影响着与糖代谢关联的胰岛素、肠促胰岛素 GLP-1 和 GIP 及葡萄糖转运子 SGLT-1 和 GLUT-2 的表达, 由此影响着葡萄糖在体内的吸收和利用。对肠道味觉的研究有助于揭示肠道消化吸收功能的调控机理, 为肥胖、型糖尿病、代谢紊乱以及其它饮食相关疾病的治疗提供新的解决途径。

4 小结与展望

肠道系统味觉受体细胞受到味质刺激后, 经过细胞信号转导后, 释放激素(如 GLP-1)和神经递质(如 5-HT)作用于靶细胞和迷走神经后, 激活味觉神经传入纤维, 将味觉信号传入神经中枢进行加工处理, 最后把信息反馈到肠道细胞, 进而调控肠道生理功能如胃肠蠕动、胃肠激素分泌、胰液胆汁分泌等, 进而调控一系列相关的生理活动, 包括食物摄入、胃肠细胞增殖调节、胃排空、胆囊收缩、小肠蠕动等^[28-31](图 2)。但具体的

信号传递途径还有待进一步研究。

从发育生物学角度,味感觉作为一类化学感觉,从舌头一直延伸到胃肠道,应该是从原始的趋化性中演化形成的,生物体为了适应外部环境与体内环境的复杂化与精密的代谢调控,从原始的化学感觉细胞分化出舌面味蕾细胞及胃肠道味细胞来执行不同的功能,胃肠味觉感受器、口腔味觉感受器和感觉神经系统共同构成人类和哺乳动物的味觉系统。而口腔和胃肠道中味觉相关因子表达之间的关联性及两者的信息如何在神经中枢中进行加工整合,我们还知之甚少,将成为味觉生物学的研究热点之一。

肠道中味觉对营养物质的消化吸收的调控机制的研究,有助于我们重新评估食品中人工甜味剂的使用对糖代谢的影响,为糖代谢相关疾病如 2 型糖尿病、肥胖、肠道代谢紊乱等糖代谢失衡疾病的发生与治疗提供新的认识途径;同时也为食品新产品的开发,为婴幼儿、老年人、运动员等特殊人群的科学合理营养,提供有价值的理论指导。肠道味觉细胞生物学是感官科学、基础生理学、营养科学、食品科学等基础研究的一个有趣的学科交叉,展现了一个非常诱人的发展前景,不断刺激着人们科学探索的激情和欲望。

参考文献 (References):

- [1] STERNINI C, ANSELMI L, ROZENGURT E. Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2008, 15(1): 73-78.
- [2] ZACHARY T B. Gut hormones and related concept[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29: 2319-2324.
- [3] NEWSON B, AHLMAN H, DAHLSTROM A, *et al.* Ultrastructural observations in the rat ileal mucosa of possible epithelial "taste cells" and submucosal sensory neurons[J]. *Acta Physiol Scand*, 1982, 114(2): 161-164.
- [4] DOCKRAY G J. Luminal sensing in the gut: an overview[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2003, 54(Suppl 4): 9-17.
- [5] EGAN J M, MARGOLSKEE R F. Taste cells of the gut and gastrointestinal chemosensation[J]. *Mol Interv*, 2008, 8(2): 78-81.
- [6] BACHMANOV A A, BEAUCHAMP G K. Taste receptor genes[J]. *Annu Rev Nutr*, 2007, 27: 389-414.
- [7] TAKASHI Suzuki. Cellular mechanisms in taste buds[J]. *Bull Tokyo Dent Coll*, 2007, 48(4): 151-161.
- [8] JANG H J, KOKRASHVILI Z, THEODORAKIS M J, *et al.* Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(38): 15069-15074.
- [9] DYER J, SALMON K S H, ZIBRIK L, *et al.* Expression of sweet taste receptors of the T1R family in the intestinal tract and enteroendocrine cells[J]. *Biochem Soc Trans*, 2005, 33(Pt 1): 302-305.
- [10] SCLAFANI A. Sweet taste signaling in the gut[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(38): 14887-14888.
- [11] WU S V, ROZENGURT N, YANG M, *et al.* Expression of bitter taste receptors of the T2R family in the gastrointestinal tract and enteroendocrine cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(4): 2392-2397.
- [12] WU S V, CHEN M C, ROZENGURT E. Genomic organization, expression, and function of bitter taste receptors (T2R) in mouse and rat[J]. *Physiol Genomics*, 2005, 22(2): 139-149.
- [13] BEZENÇON C, LE COUTRE J, DAMAK S. Taste-signaling proteins are coexpressed in solitary intestinal epithelial cells[J]. *Chem Senses*, 2007, 32(1): 41-49.
- [14] CONIGRAVE A D, BROWN E M. Taste receptors in the gastrointestinal tract II. L-amino acid sensing by calcium-sensing receptors: implications for GI physiology[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291: G753-G761.
- [15] KIM M R, KUSAKABE Y, MIURA H, *et al.* Regional expression patterns of taste receptors and gustducin in mouse tongue[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312(2): 500-506.
- [16] HÖFER D, PUSCHEL B, DRENCKHAHN D. Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of α -gustducin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(13): 6631-6634.
- [17] MARGOLSKEE R F, DYER J, KOKRASHVILI Z, *et al.* T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 15075-15080.
- [18] CHEN M C, WU S V, REEVE J R, *et al.* Bitter stimuli induce Ca²⁺ signaling and CCK release in enteroendocrine STC-1 cells: role of L-type voltage-sensitive Ca²⁺ channels[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 291: C726-C739.
- [19] WETTSCHURECK N, OFFERMANN S. Mammalian G proteins and their cell type specific functions[J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(4): 1159-1204.
- [20] CATTERALL W A, STRIESSNIG J, SNUTCH T P, *et al.* International union of pharmacology XL. Compendium of voltage-gated ion channels: calcium channels[J]. *Pharmacol Rev*, 2003, 55: 579-581.
- [21] CUMMINGS D E, OVERDUIN J. Gastrointestinal regulation of food intake[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 13-23.
- [22] ROZENGURT N, WU S V, CHEN M C, *et al.* Colocalization of the alpha-subunit of gustducin with PYY and GLP-1 in L cells of human colon[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291: G792-G802.
- [23] ROZENGURT E, STERNINI C. Taste receptor signaling in the mammalian gut[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7(6): 557-562.
- [24] SUTHERLAND K, YOUNG R L, COOPER N J, *et al.* Phenotypic characterization of taste cells of the mouse small intestine [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292: G1420-G1428.
- [25] MACE O J, AFFLECK J, PATEL N, *et al.* Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2[J]. *J Physiol*, 2007, 582(Pt 1): 379-392.
- [26] SWITHERS S E, DAVIDSON T L. A role for sweet taste: calorie predictive relation in energy regulation[J]. *Behavioral Neuroscience*, 2008, 122(1): 161-173.
- [27] MIYAMOTO K, HASE K, TAKAGI T, *et al.* Differential responses of intestinal glucose transporter mRNA transcripts to levels of dietary sugars[J]. *Biochem J*, 1993, 295(Pt 1): 211-215.
- [28] FORTE L R. Uroguanylin and guanylin peptides: pharmacology and experimental therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2004, 104: 137-162.
- [29] CUMMINGS D E, OVERDUIN J. Gastrointestinal regulation of food intake[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 13-23.
- [30] DE ARAUJO I E, OLIVEIRA-MAIA A J, SOTNIKOVA T D, *et al.* Food reward in the absence of taste receptor signaling[J]. *Neuron*, 2008, 57: 930-941.
- [31] FLEMSTRÖM G, SJÖBLOM M. Epithelial cells and their neighbors. II. New perspectives on efferent signaling between brain, neuroendocrine cells, and gut epithelial cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 289: G377-G380.