

从“药性功效”到“受体解码”：苦味中药的受体药理学研究进展

董芮彤^{1,2}, 李莲^{1,3#}, 王钰麟^{1,3}, 李鑫^{1,4}, 李欢^{1,5}, 王鹏^{1,6}, 安文乔^{3,4}, 黄岩^{1,4}, 丛朝彤^{1,4*}, 张三印^{1,4*}

1. 成都中医药大学 中医药创新研究院/交叉学科研究院, 四川 成都 611137
2. 成都中医药大学临床医学院, 四川 成都 611137
3. 成都中医药大学基础医学院, 四川 成都 611137
4. 成都中医药大学本草基因组学研究院, 四川 成都 611137
5. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023
6. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

摘要: 苦味受体 (type 2 bitter taste receptor, TAS2Rs) 属于 G 蛋白偶联受体亚家族, 共有 25 个受体成员, 除表达于味蕾以感知苦味外, 还广泛分布于呼吸、消化、免疫等系统, 参与调控气道防御、胃肠运动、炎症反应等生理过程。在中医药理论中, 苦味中药具有“能泄、能燥、能坚”的特性, 其功效物质既是苦味感知的呈味分子, 又是发挥苦味药性和药效的关键成分, 可能通过激活在不同组织器官表达的 TAS2Rs, 发挥调节糖脂代谢、调控炎症反应等药理作用。通过系统阐述苦味中药药效与 TAS2Rs 受体功能之间的关联, 及 TAS2Rs 的组织分布、生理功能、结构特征及信号转导机制等, 分析苦味中药与 TAS2Rs 受体药理学研究面临的问题与挑战, 以期揭示苦味中药“性-效-物”关联的科学内涵。

关键词: 苦味中药; 苦味受体; 生理功能; 结构特征; 信号转导; 苦味成分

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)11-4422-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.11.028

From medicinal properties and effects to receptor decoding: Advances in receptor pharmacology of bitter traditional Chinese medicines

DONG Ruitong^{1,2}, LI Lian^{1,3}, WANG Yulin^{1,3}, LI Xin^{1,4}, LI Huan^{1,5}, WANG Peng^{1,6}, AN Wenqiao^{3,4}, HUANG Yan^{1,4}, CONG Zhaotong^{1,4}, ZHANG Sanyin^{1,4}

1. Innovative Institute of Chinese Medicine and Pharmacy/Institute of Interdisciplinary Studies, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
2. School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
3. School of Preclinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
4. Institute of Herbgonomics, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
5. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
6. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Type 2 bitter taste receptors (TAS2Rs), a subfamily of G protein-coupled receptors, comprise 25 receptor-members. Besides being expressed on taste buds to perceive bitterness, TAS2Rs are also distributed in multiple systems, including the respiratory, digestive, immune systems, where they regulate various physiological processes such as airway defense, gastrointestinal motility, and inflammation regulation. In traditional Chinese medicines (TCMs) theory, the bitter TCMs are able to purge, dry and firm. Their functional substances often serve as both taste substances that evoke bitter perception and the key component responsible for the

收稿日期: 2025-12-15

基金项目: 组分中药国家重点实验室面上项目 (CBCM2024107); 四川省杰出青年科技人才项目 (2025NSFJQ0032); 成都中医药大学引进人才项目 (030040043); 国家自然科学基金资助项目 (82574615); 国家自然科学基金资助项目 (32200576); 四川省岐黄学者能力提升项目

作者简介: 董芮彤, 本科生, 研究方向为中医学。E-mail: 1120460370@qq.com

#共同第一作者: 李莲, 博士研究生, 研究方向为中西医结合基础。E-mail: LL1973163811@163.com

*通信作者: 丛朝彤, 研究员, 博士生导师, 从事中药受体药理学与药物筛选研究。E-mail: congzt@cdutcm.edu.cn

张三印, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治心血管系统疾病的理论与基础研究。E-mail: tcmzsy@cdutcm.edu.cn

medicinal properties and efficacy of bitter herbs. These components may exert various pharmacological effects, such as regulating glucolipid metabolism and inflammatory responses, by activating TAS2Rs expressed in different tissues and organs. This article systematically expounds the association between the efficacy of bitter TCMs and the function of TAS2Rs, as well as the tissue distribution, physiological functions, structural characteristics and signal transduction mechanisms of TAS2Rs, and analyses the problems and challenges in research between bitter TCMs and TAS2Rs pharmacology. It's expected to reveal the scientific essence of the "property-effect-substance" correlation of bitter TCMs.

Key words: bitter traditional Chinese medicines; bitter taste receptors; physiological function; structural characteristics; signal transduction; bitter components

传统中医理论中，“五味”包括酸、苦、甘、辛、咸，反映其性能及功效，是中药药性理论的重要组成部分，不仅是一种基本的味觉感受，还是对药物功效与作用规律的高度概括。苦味药四气中以寒凉药味占大多数，多归入肝、肺、胃等脏腑，具有清热泻火、降逆通泄、燥湿坚阴等功效。苦味中药常含的生物碱类、苷类、萜类等化学成分，正是其产生苦味感知和发挥药效的共同物质基础^[1-2]。然而，传统苦味中药研究多遵循“成分-药效”的二元模式，虽能阐明部分活性成分的直接作用，但常将中药的“苦味”属性简化为感官特征，忽略了“苦味”的基本特性，难以完整阐述中药理论的整体价值。针对这一局限，张铁军等^[3]提出的“性-效-物”三元论，指出“药性”与“药效”同是对中药生物效应的核心表达，共同根于其物质基础。

随着现代生命科学的发展，苦味受体（type 2 bitter taste receptor, TAS2Rs）研究为理解苦味中药的药理机制提供了全新的分子视角。TAS2Rs 属于 G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptors, GPCRs）家族，在人体中共有 25 个成员。味蕾中表达的 TAS2Rs 是产生苦味感知的重要受体，通过激活味蛋白 α (Gagust) -磷脂酶 C β 2 (phospholipase C β 2, PLC β 2) -三磷酸肌醇 (inositol triphosphate, IP3) -Ca²⁺轴在味觉细胞中介导苦味感知^[4-5]。另外，TAS2Rs 在呼吸、消化、生殖等系统的外周组织中同样有表达^[6]，参与调控免疫、代谢等生理功能^[7-9]。TAS2Rs 可识别数千种苦味分子，包括酰胺、糖苷、生物碱、黄酮等，多种临床用药（如奎宁、氯喹、红霉素、氧氟沙星）亦能激活 TAS2Rs^[10]。中药苦味物质也是 TAS2Rs 的常见激动剂，如苦玄参苷和莲心碱激活 TAS2R10，川陈皮素、黄芩苷等可激活 TAS2R14，小檗碱可激活 TAS2R38，穿心莲内酯、苦艾素、马钱子碱等能激活 TAS2R46^[10-11]。这些化学成分普遍具有抗菌、抗炎、抗病毒、调血脂等药理作用^[12-14]，显示了苦味中药“能泄、能燥、能坚”

的药理内涵。TAS2Rs 在多组织器官免疫、代谢调节等生理功能与苦味中药在多脏腑发挥的清热、燥湿等功效之间呈现高度契合性。因此，明确 TAS2Rs 的结构和功能，探究苦味中药功效物质与 TAS2Rs 的相互网络，是连接传统中药理论与现代药理学、阐释中药性味功效等传统中医理论科学内涵的重要研究方向。除 TAS2Rs 外，中药苦味分子可能作用于其他受体发挥联合治疗作用，如龙胆苦苷通过靶向 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (G protein-coupled bile acid receptor 5, TGR5) 激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 通路，从而在帕金森病小鼠模型中发挥神经保护作用^[15]；三七皂苷 FT1 是 TGR5 激动剂，同时是法尼醇 X 受体拮抗剂，可以减轻高脂饮食诱导的小鼠肥胖和胰岛素抵抗^[16]。

本文从苦味功效的现代药理学内涵出发，系统阐述苦味中药功效与 TAS2Rs 药理学之间的联系，重点探讨苦味中药经 TAS2Rs 介导降糖、抗炎、免疫调节等药理作用，同时综述 TAS2Rs 的组织分布与生理功能，并深入解析其结构特征与信号转导机制，进而全面分析当前研究面临的挑战与未来方向，以期深化对苦味中药“能泄、能燥、能坚”传统功效的科学理解，并为靶向 TAS2Rs 的新药研发提供理论支撑。

1 苦味中药功效与 TAS2R 受体药理学

1.1 苦味中药功效及其药理作用

《中国药典》2025 年版收录的中药中，苦味是出现频率最高的药味^[17]，具有重要价值。缪希雍^[18]曾提出：“物有味，必有气，有气斯有性”，说明了药味、药性和药效间的密切联系。《黄帝内经素问·脏气法时论》^[19]有：“肺苦气上逆，急食苦以泄之”“脾苦湿，急食苦以燥之”“肾欲坚，急食苦以坚之”之说，《本草备要》^[20]记载：“苦者能泄能燥能坚”，均指出了苦味降逆、清热、通泄、燥湿、坚阴的功效。其中，降逆、清热、通泄是“苦泄”的具体体现，如半夏“主伤寒寒热，心下坚，下气，喉咽肿痛，头眩

胸胀，咳逆”^[21]，黄连“泄降一切有余之湿火”^[22]、大黄“平胃下气，除痰实，肠间结热，心腹胀满”^[23]。苦能燥湿包括苦温燥湿和苦寒燥湿 2 方面，分别指用苦温药燥化寒湿和用苦寒药清除湿热。苦能坚阴则是苦味药“能泄、能燥”作用的体现，通过苦寒药清热泻火、清热燥湿或急下热结，达到热去阴存的功效^[24]。

在现代药理研究中，苦味“能泄、能燥、能坚”的特性主要表现为苦味中药可发挥解热、抗菌、抗炎、抗病毒等药理作用。生物碱、皂苷类、萜类和黄酮类是苦味中药的主要化学成分，既能产生苦味感知，又承担发挥苦味药的主要功效^[1-2]。研究表明，这些化学成分普遍具有抗菌、抗炎、抗病毒、抗肿瘤、降血糖、保护心血管等药理作用。如黄芩中主要含黄芩素、汉黄芩素等黄酮类成分，能够解热、抗炎、抗氧化等^[25]；黄连中以小檗碱为代表的生物碱，能发挥抗心律失常、降血压、调节血糖血脂作用^[26]；穿心莲含多种萜类化合物，具有抗炎、抗菌、抗肿瘤^[27]等作用；苦杏仁的主要成分为苦杏仁苷，能抗炎、抗氧化、调节免疫^[28]。由此可见，苦味中药对炎症、糖脂代谢失调等因素而表现的热证、湿证的调节，与其清热、燥湿、坚阴等功效的发挥密

切相关。

1.2 苦味中药药效与 TAS2Rs 功能的关联性

近年来，TAS2Rs 相关研究为明确苦味中药作用机制提供了新见解。一项针对 25 种人类 TAS2Rs 的筛选研究发现，26 种中药来源的苦味物质中 70% 的提取物可作为 TAS2Rs 激动剂^[11]，说明中药苦味物质与 TAS2Rs 生物学功能的关系密切。一方面，TAS2Rs 可直接反映苦味中药的味道，苦味成分通过 TAS2Rs 将味觉信号传递至大脑皮层，产生苦味感知。另一方面，由于 TAS2Rs 在口腔外组织中广泛表达，苦味成分可通过多组织器官的 TAS2Rs 发挥药理作用，可能与中药性味功效等中药药性理论相呼应。

TAS2Rs 与中药来源苦味分子的相互作用研究中，以黄连小檗碱激活 TAS2R38 产生生理作用的研究最为深入，主要体现在糖脂代谢和消化功能调节方面^[29-32]。此外，黄柏碱、苦参碱、穿心莲内酯等苦味中药活性成分通过 TAS2Rs 发挥的药理作用也逐步被阐明。这些药理作用与传统医学中苦能燥湿、清热、解毒等功效具有一定关联性，为理解苦味中药的药理作用和药性理论提供新视角。TAS2Rs 与主要天然苦味分子及其主要相关信号通路见图 1。

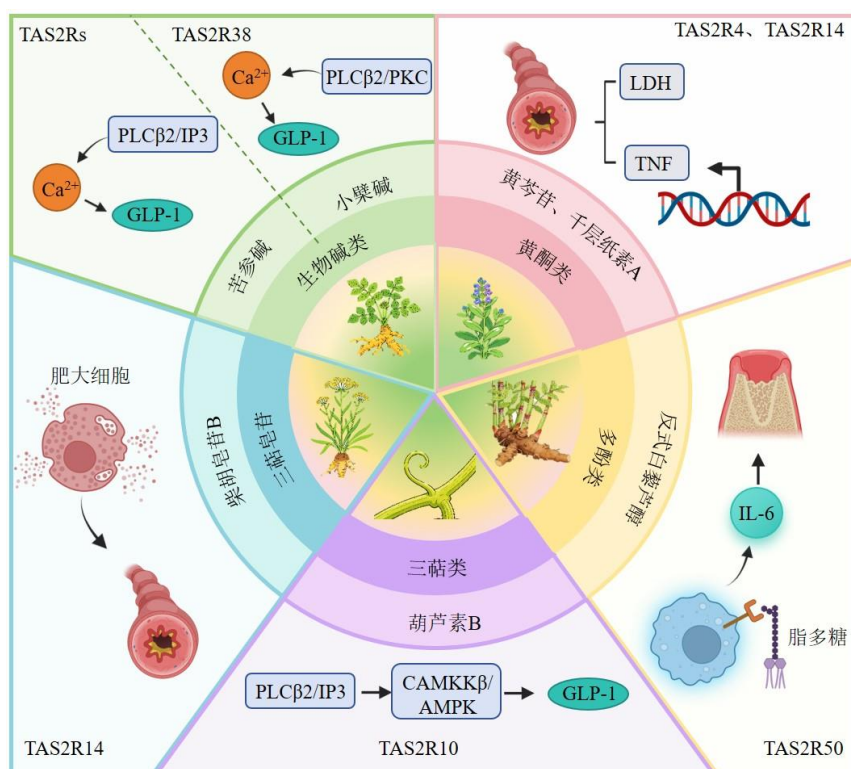


图 1 激活 TAS2Rs 的主要中药苦味分子及相关信号通路

Fig. 1 Main bitter molecules in traditional Chinese medicine activate TAS2Rs and associated signaling pathways

1.2.1 苦能燥湿与糖脂代谢 中医理论中,痰湿是高血糖、高血脂、胰岛素抵抗等代谢性疾病的常见诱因^[33]。其致病机制与水液代谢、炎症调节、血脂代谢、物质能量代谢等过程失调密切相关^[34]。Pugnali 等^[35]发现糖尿病患者对苦味化合物苯硫脲的辨识能力明显降低,提示 TAS2Rs 受体功能与糖代谢调节之间存在潜在联系。多项研究表明,苦味中药可通过激活 TAS2Rs 促进胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 的分泌^[29,31,36-38],改善胰岛细胞功能,与中医燥湿化痰治疗代谢性疾病的治法相呼应,为进一步阐释“苦能燥湿”理论的科学内涵提供了有力支撑。

苦味分子作用于 TAS2Rs 主要通过磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) 或磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 2 种信号通路刺激肠内分泌 L 细胞释放 GLP-1, 从而调节糖代谢^[39]。Yu 等^[29]发现小檗碱可通过 TAS2R38 激活 PLC β 2-蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号通路,促进 GLP-1 分泌。Yue 等^[31]发现 Gagust 与 GLP-1 共定位于小鼠肠内分泌 STC-1 细胞,同为小檗碱作用于 TAS2R38 的效应蛋白。郭舜等^[36]发现苦参碱 6、12 mmol/L 能显著升高细胞内的 IP3 含量与 Ca²⁺浓度,并上调 Gagust 表达,提示苦参碱可通过 Gagust-PLC β 2-IP3 信号通路刺激 GLP-1 分泌。李俊燕等^[37]将黄芩、黄连组成的制剂分别以 3.77、7.54、15.08 g/kg 对 db/db 小鼠实施干预,小鼠回肠 TAS2R7、TAS2R9 和 TAS2R38 的 mRNA 表达显著上调,PDE1A 表达明显升高,且呈剂量相关性,证明苦味分子可通过影响 PDE 相关通路,促进 GLP-1 的分泌,改善胰岛细胞功能。Kim 等^[38]发现葫芦素 B 通过 TAS2R10 激活 Gagust 进而降低环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平,通过 PLC β 2-IP3 通路诱导 Ca²⁺释放,诱导 GLP-1 和胰岛素释放,改善高血糖症状。Shin 等^[40]发现龙胆提取物的醋酸乙酯组分通过 PDE 和 PLC 通路调节 cAMP 水平和 Ca²⁺释放,进而促进 GLP-1 分泌,提示 TAS2Rs 或在其中发挥一定调节作用。除糖代谢调节外,小檗碱作用于 TAS2Rs 还可影响消化功能。研究发现长期摄入小檗碱可通过激活 TAS2Rs 促进 Gagust 与毒蕈碱受体 M3 结合,抑制胃肠蠕动,并激活 PKC β /Ras 同源基因家族成员 A/Rho 激酶 1/肌球蛋白轻链 2 信号通路,从而破坏结肠屏障功能^[41]。

1.2.2 苦能清热与抗炎和免疫调控 热证在不同

脏腑中具有不同的表现。如热壅于肺,则咽痛、哮喘、胸痛等症状;心火亢盛,则见心悸、心烦、尿赤;胃热炽盛,则见反酸烧心、牙龈红肿疼痛等。苦味中药“清热”功效主要体现在抗炎、抗菌、免疫调节等方面^[42],而 TAS2Rs 也可在多个组织器官发挥炎症和免疫调节作用^[43-48]。Yuan 等^[49]发现射干麻黄汤中的苦味药(射干、紫菀)组分可上调 TAS2R14 表达,并下调神经及免疫炎症因子,从而减轻哮喘大鼠的气道炎症、降低气道反应性并促进气道重塑。Zhang 等^[50]通过虚拟筛选和体外功能测定指出,来源于柴胡的柴胡皂苷 B 是 TAS2R14 的特异性激动剂,可抑制免疫球蛋白 E 诱导的肥大细胞脱颗粒,具有潜在抗哮喘活性。Qiao 等^[51]证明黄芩粗提取物及其有效成分黄芩苷、千层纸素 A 可以通过 TAS2R4、TAS2R14 抑制脂多糖诱导的乳酸脱氢酶释放和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 基因表达,从而改善卵清蛋白诱导的大鼠气道炎症,发挥哮喘治疗作用。Cui 等^[32]指出小檗碱可通过 TAS2R38 激活 PLC β 2-IP3 通路、抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) /核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路,从而调节巨噬细胞极化,抑制炎症反应,保护食管上皮的完整性。此外,Tiroch 等^[52]发现反式白藜芦醇可在牙龈成纤维细胞激活 TAS2R50,抑制脂多糖诱导的促炎因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 释放,从而发挥抗炎作用。

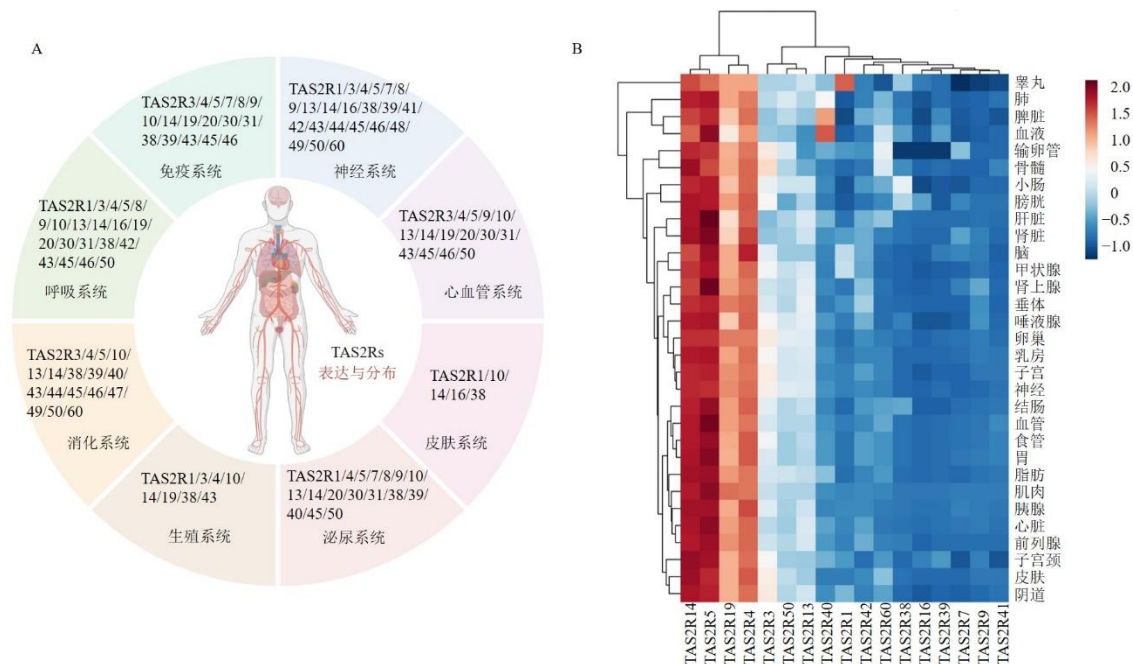
1.2.3 苦能解毒与肿瘤干预 中医学理论中“热毒内蕴”是肿瘤发生的关键病机,清热解毒是重要治则,所用中药也以苦寒药为主^[53]。生物碱、苷类等是苦味药抗肿瘤的主要活性成分^[54-55],如苦玄参苷 IA 和莲心碱可激活 TAS2R10;川陈皮素、柚皮素、黄芩苷等可激活 TAS2R14;小檗碱和柠檬苦素可激活 TAS2R38;穿心莲内酯、苦参碱、马钱子碱等成分能激活 TAS2R46^[10-11],提示 TAS2Rs 与苦味中药在肿瘤治疗方面的潜在关联^[56-57]。研究表明 TAS2Rs 在某些类型的癌细胞中与正常细胞具有表达差异,并参与调控细胞增殖、迁移、分化和凋亡等过程^[58-62]。如 TAS2R8 和 TAS2R10 表达上调可抑制肿瘤干细胞特性和神经母细胞瘤的扩散^[58],从而显示出肿瘤治疗潜力。作为 TAS2R10、TAS2R14、TAS2R39、TAS2R46 等受体的激动剂,表没食子儿茶素没食子酸酯^[63-64]、白藜芦醇^[65-66]、马钱子碱^[67-68]、穿心莲内酯^[13]等中药有效成分有望

通过 TAS2Rs 调控 NF-κB、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 或分泌型糖蛋白/β-连环蛋白等通路,在抑制肿瘤细胞生长、迁移或促进细胞凋亡等方面发挥作用。

2 TAS2Rs 的表达分布和主要生理功能

TAS2Rs 在味觉组织中主要分布在舌乳头,集中表达于味蕾内部的 II 型味觉细胞,而在口腔外组织中的表达相当广泛,包括呼吸、消化、心血管、免疫等系统的不同组织(图 2)。TAS2Rs 的组织分布与信号调控差异共同决定了其功能多样性。在

呼吸系统中, TAS2Rs 参与气道防御与清洁,不仅参与调控纤毛运动,还对病原菌起到一定的杀灭作用^[69-72];在消化系统中,除参与菌群调控和免疫防御外,还通过调控胃酸^[73]、激素^[74]分泌影响胃肠功能,调节葡萄糖代谢;心血管系统中,不仅调控心脏能量代谢和血管扩张,还可能涉及骨髓等造血微环境的调节^[75-76]。此外, TAS2Rs 还在免疫调节^[43]、生殖保护^[77-78]、皮肤屏障^[79]、神经保护^[80]等方面发挥重要作用,并在多个系统中参与抑制炎症反应,说明其功能的广泛性和多样性。



A-不同系统中主要表达的 TAS2Rs 亚型; B-TAS2Rs 在不同组织器官中的表达热图。

A-major subtypes of TAS2Rs expressed in different systems; B-heat map of TAS2Rs expression in different organs or tissues.

图 2 人体各系统中 TAS2Rs 的表达与分布

Fig. 2 Expressions and distributions of TAS2Rs in human systems

2.1 呼吸系统

在呼吸系统中, TAS2Rs 广泛表达于鼻窦黏膜^[71]、气道上皮纤毛^[72]、气道平滑肌^[81-82]等组织中,作为呼吸道的第 1 道防线, TAS2Rs 通过感知吸入的有害物质,参与调控呼吸系统的防御与清洁功能。TAS2R4、TAS2R14 和 TAS2R46 表达于下鼻甲、中鼻甲、鼻中隔和鼻腔钩突黏膜的孤立化学感应细胞,可通过感知外来微生物分泌的群体感应信号分子 (quorum sensing molecules, QSMs), 启动 Gα_{ust}-PLCβ₂-瞬时受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 5 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 5, TRPM5) 信号通路^[69]。同时, Lee 等^[70]研究表明,鼻腔的孤立化学感受细胞表达的 TAS2R47, 可与

TAS2R10、TAS2R46 共同介导钙信号刺激邻近鼻窦上皮细胞分泌抗菌肽, 杀灭呼吸道病原体, 构成上呼吸道免疫防御的一道屏障。而表达于鼻窦上皮纤毛细胞的 TAS2R4、TAS2R16、TAS2R38 均可通过 PLCβ₂-IP₃ 信号通路, 介导一氧化氮的产生增强杀菌作用^[71]。在下呼吸道, 气道上皮纤毛细胞的 TAS2Rs, 可通过苦味感知调控纤毛运动, 防御和清除有害物质^[72]。气管、支气管平滑肌表达的 TAS2R10、TAS2R14、TAS2R31 等受体可通过 PLC-IP₃ 信号通路激活钙信号, 进而激活大电导钙激活钾通道促使细胞膜超极化, 诱导支气管舒张^[81-82]。

2.2 消化系统

在消化系统中, TAS2Rs 的分布于从胃到肠道

的多种组织细胞,包括肠内分泌细胞^[74,83]、杯状细胞、潘氏细胞^[84]等,通过感知腔内物质参与消化调节、免疫防御及代谢稳态维持。Liszt 等^[73]发现胃黏膜的壁细胞和主细胞中 TAS2R10 和 TAS2R43 的表达与胃酸分泌调控密切相关。肠道作为营养吸收和免疫防御的关键部位,也存在多种 TAS2Rs 的广泛表达。在空肠隐窝中, TAS2R43 主要定位于潘氏细胞和杯状细胞^[84]。结肠组织中, Rozengurt 等^[74]发现人结肠内分泌 L 细胞表达 Gα_{ust} 和 TAS2R38、TAS2R5 等受体。当被苦味物质苯硫脲激活时, TAS2R38 介导的 Ca²⁺信号增强,可能促进肽 YY 和 GLP-1 的释放,进而抑制食欲并调节葡萄糖代谢。此外, Kim 等^[85]通过 RT-qPCR 证明了 TAS2R14 在小肠的表达,可通过识别胆固醇等内源性苦味分子,在脂代谢的调节中发挥一定作用。

2.3 免疫系统

TAS2Rs 在多种免疫细胞中广泛表达, Malki 等^[43]发现 25 种人类 TAS2Rs 在各类白细胞亚群中均有表达,其中 TAS2R31 和 TAS2R43 的表达最为显著,这 2 种受体被糖精激活后,通过调控中性粒细胞的趋化迁移参与免疫反应。此外, Gaida 等^[86]发现 TAS2R38 在破骨细胞及髓系细胞广泛表达,提示在骨髓感染过程中的潜在作用。在中性粒细胞中, TAS2R38 作为群体感应效应分子 *N*-(3-氧代十二烷酰基)-*L*-高丝氨酸内酯的受体,介导中性粒细胞活化,增强感染早期病原体的清除,抑制生物膜的形成^[87]。在淋巴细胞中,天然激动剂 Goitrin 通过 TAS2R38 激活 PLCβ₂-IP₃ 通路,选择性抑制促炎因子 TNF-α 的产生,发挥抗炎作用^[44]。Grassin-Delyle 等^[45]从癌症术后患者的肺巨噬细胞中检测到 16 种 TAS2Rs 亚型的表达,其中 TAS2R3~5、9、10、14、30、39、40 主要参与抗炎作用。Talmon 等^[46]发现 TAS2R46 在单核细胞和巨噬细胞中表达,且单核细胞中 TAS2R46 表达量显著高于巨噬细胞,通过调控细胞分化,降低炎症反应。

2.4 其他系统

在心血管系统方面, TAS2R14、30、31 等超过半数 TAS2Rs 亚型在人类心脏组织中表达,其中 TAS2R14 的表达尤为突出,并展现出功能多样性^[75]。近期研究表明,人心中高表达的 TAS2R14 可通过 Gα_i 蛋白,抑制腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC) 活性并降低 cAMP 水平^[88],可能发挥降低心率和心肌收缩力、调节心脏能量代谢的作用。在血

管系统及造血微环境中, TAS2R46 在人骨髓基质细胞和血管平滑肌细胞中表达^[76]。

在泌尿生殖系统方面,泌尿生殖系统是细菌感染的常见部位, TAS2Rs 通过识别病原微生物释放的 QSMs,在泌尿生殖系统的抗感染和抗炎反应中发挥重要作用^[77]。Zhai 等^[89]发现氯喹可通过 TAS2Rs 以剂量相关性方式降低由卡巴胆碱和氯化钾诱导的膀胱逼尿肌收缩。在男女两性生殖系统中, TAS2Rs 的表达和对生殖功能影响存在明显差别。男性睾丸组织和精子中表达的 TAS2Rs 显著影响精子的发生与成熟,并可能通过 PDE-cAMP 和 PLCβ₂-IP₃ 信号通路参与顶体反应^[90]。TAS2Rs 在卵巢^[91-92]、子宫^[59]、胎盘^[93-94]等组织中广泛表达,参与脂质代谢而影响激素合成,并调控卵母细胞发育、卵泡功能及促进子宫松弛,还可能在胚胎发育方面发挥一定保护作用^[77-78]。

TAS2Rs 还可能发挥神经调节或屏障保护功能, Singh 等^[95]在大鼠多个脑区检测到人类同源受体 *TAS2R4*、*TAS2R10*、*TAS2R38* 的 mRNA 表达。除脑细胞外,在人血脑脊液屏障中以 TAS2R14 表达水平最高,可能通过感知血液或脑脊液中的苦味化合物,参与屏障功能调节、炎症反应等过程^[47]。Welcome 等^[80]进一步明确了 TAS2Rs 调控神经炎症反应的分子机制, Gα_{ust}、PLCβ₂ 等相关信号通路的功能失调,会诱导 NF-κB 活化、NLRP3 炎症小体激活和氧化应激增强,提示 TAS2Rs 在神经炎症调节中扮演重要角色。

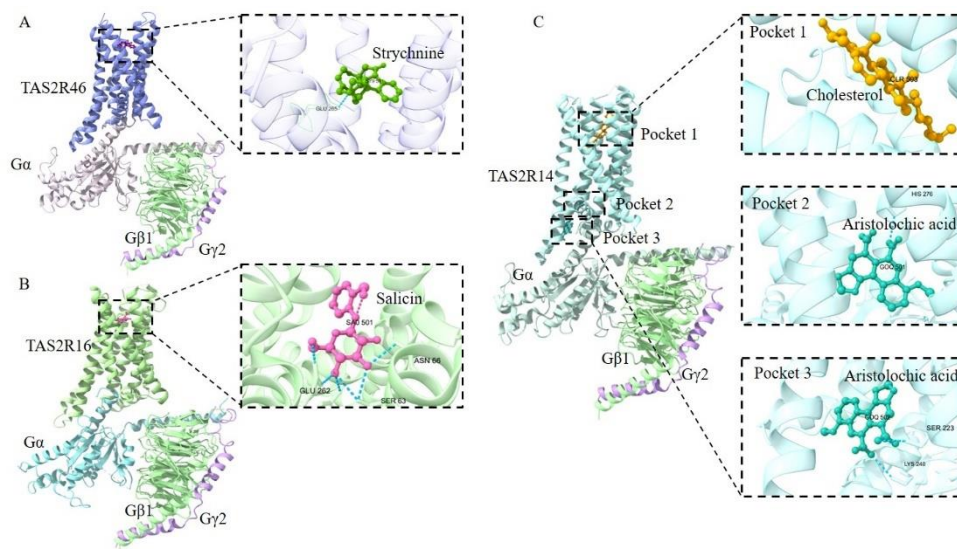
3 TAS2Rs 结构特征和信号转导调控机制

3.1 受体结构特征与苦味分子结合模式

TAS2Rs 结构与 A 类 GPCR 有一定相似性,但没有 A 类受体保守的激活基序(如 DRY 和 NPxxY),因而具有不同的激活机制^[96]。随着冷冻电镜技术的发展,目前已有 3 种 TAS2Rs 的激活态结构被成功解析,包括 TAS2R14^[85,97]、16^[98]和 46^[99]。TAS2R46 作为一个广谱类的苦味受体^[100],因其独特的分子结构、广泛的配体识别谱和复杂的激活机制而备受关注。Xu 等^[99]通过冷冻电镜技术首次解析了 TAS2R46 结合马钱子碱的高分辨率结构,为阐明 T 类 GPCR 激活模式提供了关键结构信息。TAS2R46 跨膜螺旋 (transmembrane, TM) 排列具有显著特异性: TM5 胞外端与 TM3 紧密靠近,而 TM4 的胞外端则远离 TM3/TM5,从而在细胞膜外侧形成了 1 个由 TM3-TM4-TM5 构成的漏斗形配体结合口袋,为苦味分子

结合提供了独特的空间结构(图3-A)。在非激活态时 Y241^{6,48} 侧链朝向外侧,作为构象转换开关,激活时则发生约 90° 旋转并与 N92^{3,36} 形成稳定氢键^[101], 触发受体激活。此外,该研究发现 TAS2R46 还能与 Gas/gust 发生预结合,这种非经典激活模式可能有助于配体结合后的快速信号响应^[99]。通过对比激活和预激活态的受体三维结构,揭示了 TAS2R46 的信号转导调控机制:马钱子碱结合在 TAS2R46 的漏斗状

正构口袋中,保守氨基酸位点 W88^{3,32} 充当口袋底座并与马钱子碱的苯环形成 π - π 堆叠相互作用,与 E265^{7,39} 形成氢键,可实现对多种苦味分子的快速识别^[99]。相比之下,大分子二萜内酯苦艾素与 TAS2R46 的结合有所不同^[102],主要通过受体胞外侧谷氨酸 E70 的构象变化特异性地调控苦艾素进入结合口袋的效率^[103],表明不同结构类型配体可能通过差异化的结合模式诱导受体激活。



A-TAS2R46 结构特征和配体结合口袋; B-TAS2R16 结构特征和配体结合口袋; C-TAS2R14 结构特征和配体结合口袋。

A-structural features of TAS2R46 and ligand-binding pocket; B-structural features of TAS2R16 and ligand-binding pocket; C-structural features of TAS2R14 and ligand-binding pocket.

图3 TAS2Rs 结构特征和苦味分子结合模式

Fig. 3 Structural features of TAS2Rs and binding modes of bitter molecules

在最新研究中, Wang 等^[98]通过冷冻电镜技术成功解析了 TAS2R16 与 3 种 G 蛋白亚型 (G α gust、G α i1、G α i2) 结合的复合物结构,揭示了 TAS2R16 精准识别 β -D-吡喃葡萄糖苷类化合物的分子机制: TM2、TM3、TM5-TM7 构成了配体识别和受体激活的关键框架,水杨苷与 TAS2R16 中的多个残基形成特异性相互作用(图3-B)。水杨苷的 β -D-葡萄糖苷环与受体中高度保守的色氨酸残基 W85^{3,32} 形成 π - π 相互作用,与 E262^{7,39} 形成关键氢键稳定苦味分子结合。本研究还揭示了 TAS2R16 通过 TAS2Rs 家族保守的 H^{7,49}S^{7,50}TSL^{7,53} 和 F^{3,49}Y^{3,50}C^{3,51} 关键基序稳定激活态构象,并首次阐述了该受体与 G 蛋白 G α gust 和 G α i 的结合模式^[98],为理解 TAS2Rs 信号转导机制的多样性提供了新线索。

近期,多篇研究相继报道了 TAS2R14 结合苦味分子的三维结构,与 TAS2R46 和 TAS2R16 相比,

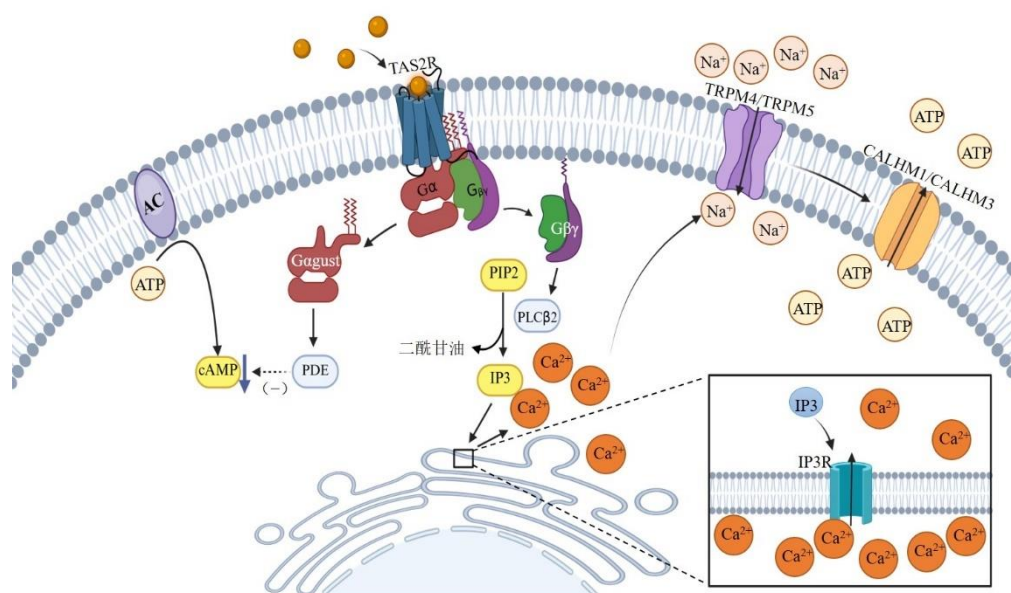
其展示出更加复杂的配体结合和受体激活模式。尤其是在马兜铃酸结合受体的结构分析中,发现了 3 个不同的苦味分子结合口袋^[97](图3-C): 第 1 口袋由 TM2、TM3、TM5 和 TM7 的细胞外部分组成,类似于多数 A 类 GPCR 的正构结合口袋,胆固醇分子能够以剂量相关性结合到这一口袋,其中保守氨基酸位点 W89^{3,32} 起到关键作用,与马钱子碱结合 TAS2R46 时 W88^{3,32} 的作用类似; 第 2 口袋作为变构位点^[97],位于第 7 跨膜螺旋的胞内半侧,由 TM3 和 TM5-TM7 及 G α 亚基的 α 5 螺旋胞质端组成,保守氨基酸位点 Y107^{3,50} 和 H276^{7,49} 在该口袋中能稳定马兜铃酸的结合; 第 3 口袋也是马兜铃酸结合位点,由 TM5、TM6 的胞内侧和 α 5 螺旋构成,这可能是该受体的 TM5 和 TM6 胞内侧部分的开放角度比 TAS2R46 更大的原因之一。第 3 口袋或在受体激活过程中起到疏水通道的作用,胆固醇占据正构

位点后, 经该通道传递构象变化至细胞内变构位点, 使苦味激动剂稳定 G 蛋白结合界面, 实现协同激活受体。此外, TAS2R14 可偶联 $G_{\alpha\text{gust}}$ 和 G_i 蛋白, 而 ICL2 的序列与构象的多样性对 G 蛋白亚型选择有着显著影响^[97]。

3.2 信号转导调控机制

苦味分子与 TAS2Rs 结合后, 诱导受体发生构象变化, 随后激活细胞内 G 蛋白。在味觉组织中, 异源三聚体复合物包含 $G_{\alpha\text{gust}}$ 、 $G_{\beta 3}$ 和 $G_{\gamma 13}$ 亚基^[104-105]。当 TAS2Rs 被激动剂激活后, 其偶联的异源三聚体 G 蛋白发生构象变化, 解离为 $G_{\alpha\text{gust}}$ 亚基与 $G_{\beta\gamma}$ 二聚体^[104], 分别启动 PDE-cAMP 和 PLC β 2-IP3 经典信号传导通路, 其中以 $G_{\beta 3\gamma 13}$ 介导的 PLC β 2-IP3 通路为主要传导途径^[8,106]。 $G_{\alpha\text{gust}}$ 可特异性激活味觉组

织中的 PDE, 促进 cAMP 的水解, 导致胞内 cAMP 水平降低, 具体机制尚不完全清晰, 可能通过解除环核苷酸对离子通道的抑制作用, 进而引发胞内 Ca^{2+} 浓度的升高^[106-107]。 $G_{\beta 3\gamma 13}$ 二聚体则通过激活 PLC β 2, 催化磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸水解生成三磷酸肌醇和二酰甘油。其中 IP3 可与内质网表面的 III 型 IP3 受体结合, 触发内质网内 Ca^{2+} 的大量释放, 使胞质内 Ca^{2+} 浓度升高^[8,106]。产生的 Ca^{2+} 激活细胞膜上的 TRPM4/TRPM5^[108], 导致 Na^{+} 内流和细胞膜去极化, 激活钙稳态调节因子 1 (calcium homeostasis modulator 1, CALHM1) /CALHM3 离子通道释放三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) ^[109-110]。ATP 作为神经递质, 最终通过突触传递将信号传入大脑皮层, 完成味觉感知 (图 4)。



PIP2-磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸。

PIP2-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate.

图 4 TAS2Rs 信号转导机制示意图

Fig. 4 Schematic representation of TAS2Rs signaling transduction mechanisms

在非味觉组织中, TAS2Rs 激活后诱导的 G 蛋白解离, 可通过上述经典通路或其他通路发挥特异性功能调控。在骨组织中表达的 TAS2R38、TAS2R46 可通过 PLC β -IP3 信号通路诱导钙信号, 对骨细胞的增殖、分化和代谢有潜在影响^[111]。在调节呼吸道平滑肌的炎症反应中, 当组胺分泌增多导致细胞内钙离子浓度增加时, TAS2R46 在苦艾素的激动下可能通过 cAMP 直接激活交换蛋白 (exchange protein directly activated by cAMP, EPAC) 正向调节线粒体钙单向转运体 (mitochondrial

calcium uniporter, MCU) 的功能, 增强线粒体对 Ca^{2+} 的摄取, 从而降低胞质 Ca^{2+} 浓度^[112]。在骨骼肌细胞, TAS2R46 通过 cAMP-EPAC-MCU 轴介导线粒体钙摄取, 减缓乙酰胆碱诱导的 Ca^{2+} 骤升导致的肌纤维收缩, 防止肌肉过度收缩或痉挛^[113]。这些非味觉的信号传导机制使其在细胞增殖调控、炎症反应缓解、代谢稳态维持等病理生理过程中发挥特定作用。

4 基于 TAS2Rs 的苦味中药研究挑战

苦味中药的药理作用与 TAS2Rs 功能之间存在

着密切联系,尤其在糖代谢调节、炎症调控、肿瘤干预等方面极具潜力,是苦味中药发挥功效的重要靶点之一。尽管苦味成分通过激活 TAS2Rs 产生抗炎、降糖等药理作用,但其具体的分子机制因系统复杂性仍未明晰。同时,部分苦味分子还会通过结合多种苦味受体而发挥多重药理作用,但其机制长期处于“黑箱”状态,若通过 TAS2Rs 部分阐明苦味中药“多靶点、多成分、多通路”作用机制,可成为未来连接中医药传统理论与现代受体药理学研究的重要方向之一。

值得注意的是,目前多数研究聚焦于细胞模型,旨在阐明苦味中药通过 TAS2Rs 介导的分子机制,但此类研究尚未能揭示中药“苦味”药性的科学内涵。未来研究需构建契合中医学“痰湿”“火热”等病机的动物模型,借助 TAS2Rs 基因表达调控,反向验证苦味中药功效与 TAS2Rs 功能的相关性。在应用方面,TAS2Rs 作为新型药物靶点,其开发潜力与挑战并存。一方面,如何基于中药配伍的特殊性,开发中药苦味成分,从而高效发挥药物治疗作用还需进一步探索。另一方面,虽然大部分中药苦味成分也是药效成分,但其引发的味觉不适导致患者依从性的降低,也是临床应用中面临的问题。在新型药物开发过程中,开发新型给药途径以规避口腔苦味,是保障其临床应用可行性的重要制剂策略^[14]。

5 结语与展望

在传统中医理论中,“苦”味不仅是基础的味觉感知,更是对中药“能泄、能燥、能坚”等功效的高度概括。苦味中药功效,正是其成分与人体靶标相互作用的结果。TAS2Rs 作为 GPCRs 家族的重要成员,除发挥苦味感知作用,还通过局部作用与全身信号传递参与调控多种生理功能,包括呼吸系统的气道防御、消化系统的消化调节与代谢维持、心血管系统的内源性代谢感应和血管张力调节,及免疫系统的免疫反应和炎症调控等方面。TAS2Rs 的多组织分布与多样化的信号转导机制,使其成为连接苦味中药性能与现代受体药理学研究的重要分子桥梁。

在苦味中药研究领域,虽然已知部分苦味分子可激活 TAS2Rs 发挥一定作用,但大多数苦味分子与其特异性受体亚型的对应关系、激活后的药理效应及其分子机制仍缺乏系统验证。此外,苦味中药多成分、多靶点的作用特点与 TAS2Rs 家族多样性之间的复杂关系,仍是阐释中药“性味功效”理论

的难点所在。

近年来对 TAS2Rs 受体功能的研究取得了显著进展,但仍存在诸多科学问题亟待深入探索。首先,TAS2Rs 在不同组织中的调控机制,及不同 TAS2Rs 亚型间的协同作用机制尚不明晰。如同一组织中表达的多种 TAS2Rs 亚型是否存在互补或拮抗?病理状态下的不同受体的表达是否存在动态变化?其次,在结构研究方面,虽然 TAS2R46、TAS2R16、TAS2R14 等受体结构已被解析^[73,98],但其他众多 TAS2Rs 亚型的结构特征及激活机制仍有待探索。在信号转导方面,除 Gagust-PLC β 2-IP3 经典苦味信号通路外,非味觉组织中是否有 TAS2Rs 相关的特异性信号通路,各信号通路间是否有交互作用网络,这些问题限制了对 TAS2Rs 在病理生理过程中作用机制的全面认识。

未来研究应确立以苦味受体为核心的全新范式,实现从“成分-药效”观察到“靶标-机制”解析的转变。阐明特定苦味成分与 TAS2Rs 亚型的特异性结合,继而逆向追踪其下游药效机制;在厘清关键信号转导通路的基础上,整合解析其如何同时介导初始的苦味感知与各组织器官的系统药效,以揭示 TAS2Rs 作为全身性调控节点的“双重身份”——既感知风味,更协调生理,从而为诠释“性味功效”等传统理论提供受体药理学基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王佳然, 庞立健, 臧凝子, 等. 基于苦味受体探讨苦味中药在肺系疾病中的应用 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(7): 3451-3454.
- [2] 葛改变, 吴心悦, 陈姣, 等. 计算机虚拟筛选技术在中药苦味物质基础中的研究应用 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(13): 1273-1281.
- [3] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [4] Ziaikin E, David M, Uspenskaya S, et al. BitterDB: 2024 update on bitter ligands and taste receptors [J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1645-D1650.
- [5] Kooistra A J, Mordalski S, Pándy-Szekeres G, et al. GPCRdb in 2021: Integrating GPCR sequence, structure and function [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D335-D343.
- [6] Consortium T G, Ardlie K G, Deluca D S, et al. The genotype-tissue expression (GTEx) pilot analysis: Multitissue gene regulation in humans [J]. *Science*, 2015,

- 348(6235): 648-660.
- [7] Andres-Barquin P J, Conte C. Molecular basis of bitter taste: The T2R family of G protein-coupled receptors [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2004, 41(1): 99-112.
- [8] Margolskee R F. Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(1): 1-4.
- [9] Ahmad R, Dalziel J E. G protein-coupled receptors in taste physiology and pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 587664.
- [10] Meyerhof W, Batram C, Kuhn C, et al. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors [J]. *Chem Senses*, 2010, 35(2): 157-170.
- [11] Behrens M, Gu M, Fan S J, et al. Bitter substances from plants used in traditional Chinese medicine exert biased activation of human bitter taste receptors [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2018, 91(2): 422-433.
- [12] 王映荷, 李明奇, 赵晓璐, 等. 常见中药生物碱药理作用及临床应用的研究进展 [J]. *华西药学杂志*, 2025, 40(1): 95-99.
- [13] 亓翠玲, 王丽京, 周鑫磊. 穿心莲内酯抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(20): 2095-2097.
- [14] 徐健, 曾万祥, 王晓东, 等. 陈皮的化学成分与药理学作用研究进展 [J]. *中国野生植物资源*, 2022, 41(10): 72-76.
- [15] Gao Y, Tang X L, Yao J Y, et al. Targeting the bile acid receptor TGR5 with gentiopicroside to activate Nrf2 antioxidant signaling and mitigate Parkinson's disease in an MPTP mouse model [J]. *J Adv Res*, 2026, 80: 977-990.
- [16] Ding L L, Yang Q L, Zhang E Y, et al. Notoginsenoside Ft1 acts as a TGR5 agonist but FXR antagonist to alleviate high fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(6): 1541-1554.
- [17] 中国药典 [S]. 一部. 2025.
- [18] 缪希雍. 神农本草经疏 [M]. 夏魁周, 赵瑗校注. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 1.
- [19] 周鸿飞, 范涛点校. 黄帝内经素问 [M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2017: 43.
- [20] 汪昂. 本草备要: 大字版 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 1.
- [21] 吴普, 孙星衍, 孙冯翼. 神农本草经 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1996: 92.
- [22] 张山雷. 本草正义 [M]. 程东旗点校. 福州: 福建科学技术出版社, 2006: 57.
- [23] 陶弘景. 名医别录 [M]. 尚志钧辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 219.
- [24] 刘晓梅, 包·照日格图, 庄馨瑛, 等. 浅谈“苦能坚阴”: 临床中药学名词术语规范化研究 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(20): 3591-3594.
- [25] 郑勇凤, 王佳婧, 傅超美, 等. 黄芩的化学成分与药理作用研究进展 [J]. *中成药*, 2016, 38(1): 141-147.
- [26] 周瑞, 项昌培, 张晶晶, 等. 黄连化学成分及小檗碱药理作用研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(19): 4561-4573.
- [27] 东红阳, 王连睿, 安一珂, 等. 穿心莲化学、药理研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(1): 157-164.
- [28] 柏寒, 贺梦媛, 徐洋, 等. 中药苦杏仁研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(9): 199-209.
- [29] Yu Y L, Hao G, Zhang Q Y, et al. Berberine induces GLP-1 secretion through activation of bitter taste receptor pathways [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 97(2): 173-177.
- [30] Sun S Y, Yang Y X, Xiong R Y, et al. Oral berberine ameliorates high-fat diet-induced obesity by activating TAS2Rs in tuft and endocrine cells in the gut [J]. *Life Sci*, 2022, 311: 121141.
- [31] Yue X, Liang J, Gu F, et al. Berberine activates bitter taste responses of enteroendocrine STC-1 cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 447(1/2): 21-32.
- [32] Cui G L, Wang M L, Li X F, et al. Berberine in combination with evodiamine ameliorates gastroesophageal reflux disease through TAS2R38/TRPV1-mediated regulation of MAPK/NF- κ B signaling pathways and macrophage polarization [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156251.
- [33] 梁雪, 王琦, 沈昆, 等. 痰湿体质人群易发代谢综合征相关危险因素的调查研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4): 1500-1503.
- [34] 任爽, 刘妍彤, 张杰. 痰湿现代医学本质述析 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(9): 1515-1518.
- [35] Pugnali S, Alia S, Mancini M, et al. A study on the relationship between type 2 diabetes and taste function in patients with good glycemic control [J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1112.
- [36] 郭舜, 张松, 石磊, 等. 苦参碱促进胰高血糖素样肽 1 分泌与肠苦味受体途径的相关性研究 [J]. *中国药师*, 2018, 21(7): 1137-1141.
- [37] 李俊燕, 王静懿, 徐杰, 等. 清化颗粒对 db/db 糖尿病小鼠肠道苦味受体的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2016, 30(4): 47-51.
- [38] Kim K H, Lee I S, Park J Y, et al. Cucurbitacin B induces hypoglycemic effect in diabetic mice by regulation of AMP-activated protein kinase alpha and glucagon-like peptide-1 via bitter taste receptor signaling [J]. *Front*

- Pharmacol*, 2018, 9: 1071.
- [39] 李杰, 杨海梅, 宋秀道, 等. 苦味中药激活肠道苦味受体分泌胰高血糖素样肽-1 的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(2): 179-182.
- [40] Shin M H, Suh H W, Lee K B, *et al.* *Gentiana scabra* extracts stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via G protein-coupled receptor pathway [J]. *BioChip J*, 2012, 6(2): 114-119.
- [41] Wu Z, Yang W, Wu T Y, *et al.* Long term *Coptidis Rhizoma* intake induce gastrointestinal emptying inhibition and colon barrier weaken via bitter taste receptors activation in mice [J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156292.
- [42] 潘磊, 陈培丰. 清热解毒中药抗肿瘤作用机理研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(3): 569-571.
- [43] Malki A, Fiedler J, Fricke K, *et al.* Class I odorant receptors, TAS1R and TAS2R taste receptors, are markers for subpopulations of circulating leukocytes [J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97(3): 533-545.
- [44] Tran H T T, Herz C, Ruf P, *et al.* Human T2R38 bitter taste receptor expression in resting and activated lymphocytes [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2949.
- [45] Grassin-Delyle S, Salvator H, Mantov N, *et al.* Bitter taste receptors (TAS2Rs) in human lung macrophages: Receptor expression and inhibitory effects of TAS2R agonists [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1267.
- [46] Talmon M, Camillo L, Vietti I, *et al.* Bitter taste receptor 46 (hTAS2R46) protects monocytes/macrophages from oxidative stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 7325.
- [47] Duarte A C, Santos J, Costa A R, *et al.* Bitter taste receptors profiling in the human blood-cerebrospinal fluid-barrier [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177: 113954.
- [48] 张静雅, 曹煌, 许浚, 等. 中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 187-193.
- [49] Yuan Y M, Fang X M, Ye W D. Acrid and bitter Chinese herbs in decoction effectively relieve lung inflammation and regulation of TRPV1/TAS2R14 channels in a rat asthmatic model [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2022, 2022(1): 8061740.
- [50] Zhang Y X, Wang X, Li X, *et al.* Identification of a specific agonist of human TAS2R14 from *Radix Bupleuri* through virtual screening, functional evaluation and binding studies [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 12174.
- [51] Qiao L S, Liu K Y, Ren Y, *et al.* *Scutellaria baicalensis* ameliorates allergic airway inflammation through agonism and transcriptional regulation of TAS2Rs [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337: 118881.
- [52] Tiroch J, Sterneder S, Di Pizio A, *et al.* Bitter sensing TAS2R50 mediates the trans-resveratrol-induced anti-inflammatory effect on interleukin 6 release in HGF-1 cells in culture [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(45): 13339-13349.
- [53] 谢丹枫, 王能, 陈紫莹, 等. 基于数据挖掘的国家名老中医抗肿瘤用药规律及核心复方解析 [J]. 世界中医药, 2020, 15(18): 2726-2734.
- [54] 刘磊磊, 陈娟, 师彦平. 清热解毒中药抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中草药, 2012, 43(6): 1203-1212.
- [55] 赖昌生, 张蕙纓. 苦味中药性能及功效特点分析 [J]. 河南中医, 2015, 35(1): 166-170.
- [56] Zehentner S, Reiner A T, Grimm C, *et al.* The role of bitter taste receptors in cancer: A systematic review [J]. *Cancers*, 2021, 13(23): 5891.
- [57] Costa A R, Duarte A C, Costa-Brito A R, *et al.* Bitter taste signaling in cancer [J]. *Life Sci*, 2023, 315: 121363.
- [58] Seo Y, Kim Y S, Lee K E, *et al.* Anti-cancer stemness and anti-invasive activity of bitter taste receptors, TAS2R8 and TAS2R10, in human neuroblastoma cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176851.
- [59] Martin L T P, Nachtigal M W, Selman T, *et al.* Bitter taste receptors are expressed in human epithelial ovarian and prostate cancers cells and noscapine stimulation impacts cell survival [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 454(1): 203-214.
- [60] Singh N, Shaik F A, Myal Y, *et al.* Chemosensory bitter taste receptors T2R4 and T2R14 activation attenuates proliferation and migration of breast cancer cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 465(1/2): 199-214.
- [61] Singh N, Chakraborty R, Bhullar R P, *et al.* Differential expression of bitter taste receptors in non-cancerous breast epithelial and breast cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446(2): 499-503.
- [62] Wei K, Hill B L, Thompson J C, *et al.* Bitter taste receptor agonists induce apoptosis in papillary thyroid cancer [J]. *Head Neck*, 2025, 47(8): 2101-2113.
- [63] Zan L L, Chen Q F, Zhang L, *et al.* Epigallocatechin gallate (EGCG) suppresses growth and tumorigenicity in breast cancer cells by downregulation of miR-25 [J]. *Bioengineered*, 2019, 10(1): 374-382.
- [64] Hong O Y, Noh E M, Jang H Y, *et al.* Epigallocatechin gallate inhibits the growth of MDA-MB-231 breast cancer cells via inactivation of the β -catenin signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1): 441-446.
- [65] Khusbu F Y, Zhou X, Roy M, *et al.* Resveratrol induces depletion of TRAF6 and suppresses prostate cancer cell proliferation and migration [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 118: 105644.
- [66] Martínez-Martínez D, Soto A, Gil-Araujo B, *et al.*

- Resveratrol promotes apoptosis through the induction of dual specificity phosphatase 1 and sensitizes prostate cancer cells to cisplatin [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 124: 273-279.
- [67] Hu K F, Kong X Y, Zhong M C, *et al.* Brucine inhibits bone metastasis of breast cancer cells by suppressing Jagged1/Notch1 signaling pathways [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(2): 110-116.
- [68] Xu M R, Wei P F, Suo M Z, *et al.* Brucine suppresses vasculogenic mimicry in human triple-negative breast cancer cell line MDA-MB-231 [J]. *BioMed Res Int*, 2019, 2019: 6543230.
- [69] Barham H P, Cooper S E, Anderson C B, *et al.* Solitary chemosensory cells and bitter taste receptor signaling in human sinonasal mucosa [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013, 3(6): 450-457.
- [70] Lee R J, Kofonow J M, Rosen P L, *et al.* Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(3):1393-405.
- [71] Yan C H, Hahn S, McMahan D, *et al.* Nitric oxide production is stimulated by bitter taste receptors ubiquitously expressed in the sinonasal cavity [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2017, 31(2): 85-92.
- [72] Shah A S, Ben-Shahar Y, Moninger T O, *et al.* Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory [J]. *Science*, 2009, 325(5944): 1131-1134.
- [73] Liszt K I, Ley J P, Lieder B, *et al.* Caffeine induces gastric acid secretion via bitter taste signaling in gastric parietal cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(30): E6260-E6269.
- [74] Rozengurt N, Wu S V, Chen M C, *et al.* Colocalization of the α -subunit of gustducin with PYY and GLP-1 in L cells of human colon [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291(5): G792-G802.
- [75] Foster S R, Porrello E R, Purdue B, *et al.* Expression, regulation and putative nutrient-sensing function of taste GPCRs in the heart [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64579.
- [76] Lund T C, Kobs A J, 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.
- [77] Welcome M O. The bitterness of genitourinary infections: Properties, ligands of genitourinary bitter taste receptors and mechanisms linking taste sensing to inflammatory processes in the genitourinary tract [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 247: 101-110.
- [78] Lu P, Moore Simas T A, Delpapa E, *et al.* Bitter taste receptors in the reproductive system: Function and therapeutic implications [J]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(2): e31179.
- [79] Grădinaru T C, Vlad A, Gilca M. Bitter phytochemicals as novel candidates for skin disease treatment [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(1): 299-326.
- [80] Welcome M O, Mastorakis N E. The taste of neuroinflammation: Molecular mechanisms linking taste sensing to neuroinflammatory responses [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167: 105557.
- [81] Deshpande D A, Wang W C H, McIlmoyle E L, *et al.* Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction [J]. *Nat Med*, 2010, 16(11): 1299-1304.
- [82] Grassin-Delyle S, Abrial C, Fayad-Kobeissi S, *et al.* The expression and relaxant effect of bitter taste receptors in human bronchi [J]. *Respir Res*, 2013, 14(1): 134.
- [83] Wu S V, Rozengurt N, Yang M, *et al.* Expression of bitter taste receptors of the T2R family in the gastrointestinal tract and enteroendocrine STC-1 cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(4): 2392-2397.
- [84] Liszt K I, Wang Q L, Farhadipour M, *et al.* Human intestinal bitter taste receptors regulate innate immune responses and metabolic regulators in obesity [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(3): e144828.
- [85] Kim Y, Gumper R H, Liu Y F, *et al.* Bitter taste receptor activation by cholesterol and an intracellular tastant [J]. *Nature*, 2024, 628(8008): 664-671.
- [86] Gaida M M, Dapunt U, Hänsch G M. Sensing developing biofilms: The bitter receptor T2R38 on myeloid cells [J]. *Pathog Dis*, 2016, 74(3): ftw004.
- [87] Maurer S, Wabnitz G H, Kahle N A, *et al.* Tasting *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: Human neutrophils express the bitter receptor T2R38 as sensor for the quorum sensing molecule *N*-(3-oxododecanoyl)-l-homoserine lactone [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 369.
- [88] Bloxham C J, Hulme K D, Fierro F, *et al.* Cardiac human bitter taste receptors contain naturally occurring variants that alter function [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 219: 115932.
- [89] Zhai K, Yang Z G, Zhu X F, *et al.* Activation of bitter taste receptors (TAS2Rs) relaxes detrusor smooth muscle and suppresses overactive bladder symptoms [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 21156-21167.
- [90] Governini L, Semplici B, Pavone V, *et al.* Expression of taste receptor 2 subtypes in human testis and sperm [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): 264.
- [91] Semplici B, Luongo F P, Passaponti S, *et al.* Bitter taste receptors expression in human granulosa and cumulus

- cells: New perspectives in female fertility [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3127.
- [92] Luongo F P, Passaponti S, Haxhiu A, *et al.* Bitter taste receptors and endocrine disruptors: Cellular and molecular insights from an *in vitro* model of human granulosa cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15540.
- [93] Wölfle U, Elsholz F A, Kersten A, *et al.* Expression and functional activity of the human bitter taste receptor TAS2R38 in human placental tissues and JEG-3 cells [J]. *Molecules*, 2016, 21(3): 306.
- [94] Taher S, Borja Y, Cabanela L, *et al.* Cholecystokinin, gastrin, cholecystokinin/gastrin receptors, and bitter taste receptor TAS2R14: Trophoblast expression and signaling [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2019, 316(5): R628-R639.
- [95] Singh N, Vrontakis M, Parkinson F, *et al.* Functional bitter taste receptors are expressed in brain cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(1): 146-151.
- [96] Cheng L, Xia F, Li Z Y, *et al.* Structure, function and drug discovery of GPCR signaling [J]. *Mol Biomed*, 2023, 4(1): 46.
- [97] Hu X L, Ao W Z, Gao M X, *et al.* Bitter taste TAS2R14 activation by intracellular tastants and cholesterol [J]. *Nature*, 2024, 631(8020): 459-466.
- [98] Wang X, Zhou C, Ao W Z, *et al.* Structural basis of β -glucopyranoside salicin recognition by a human bitter taste GPCR [J]. *Cell Rep*, 2025, 44(5): 115604.
- [99] Xu W X, Wu L J, Liu S H, *et al.* Structural basis for strychnine activation of human bitter taste receptor TAS2R46 [J]. *Science*, 2022, 377(6612): 1298-1304.
- [100] Brockhoff A, Behrens M, Massarotti A, *et al.* Broad tuning of the human bitter taste receptor hTAS2R46 to various sesquiterpene lactones, clerodane and labdane diterpenoids, strychnine, and denatonium [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(15): 6236-6243.
- [101] Cannariato M, Fanunza R, Zizzi E A, *et al.* Exploring TAS2R46 biomechanics through molecular dynamics and network analysis [J]. *Front Mol Biosci*, 2024, 11: 1473675.
- [102] Lecchi G, Mocchetti C, Tunesi D, *et al.* Single-nucleotide polymorphisms of TAS2R46 affect the receptor downstream calcium regulation in histamine-challenged cells [J]. *Cells*, 2024, 13(14): 1204.
- [103] Brockhoff A, Behrens M, Niv M Y, *et al.* Structural requirements of bitter taste receptor activation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(24): 11110-11115.
- [104] Rossler P. G protein betagamma complexes in circumvallate taste cells involved in bitter transduction [J]. *Chem Senses*, 2000, 25(4): 413-421.
- [105] Huang L, Shanker Y G, Dubauskaite J, *et al.* Ggamma13 colocalizes with gustducin in taste receptor cells and mediates IP3 responses to bitter denatonium [J]. *Nat Neurosci*, 1999, 2(12): 1055-1062.
- [106] Roper S D. Signal transduction and information processing in mammalian taste buds [J]. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 2007, 454(5): 759-776.
- [107] Kolesnikov S S, Margolskee R F. A cyclic-nucleotide-suppressible conductance activated by transducin in taste cells [J]. *Nature*, 1995, 376(6535): 85-88.
- [108] Dutta Banik D, Martin L E, Freichel M, *et al.* TRPM4 and TRPM5 are both required for normal signaling in taste receptor cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(4): E772-E781.
- [109] Taruno A, Vingtdoux V, Ohmoto M, *et al.* CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes [J]. *Nature*, 2013, 495(7440): 223-226.
- [110] Ma Z M, 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): 547-561.
- [111] Cheng W, Yao M Y, Liu F N. Bitter taste receptor as a therapeutic target in orthopaedic disorders [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2021, 15: 895-903.
- [112] Talmon M, Rossi S, Lim D, *et al.* Absinthin, an agonist of the bitter taste receptor hTAS2R46, uncovers an ER-to-mitochondria Ca^{2+} -shuttling event [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(33): 12472-12482.
- [113] Talmon M, Massara E, Quaregna M, *et al.* Bitter taste receptor (TAS2R) 46 in human skeletal muscle: Expression and activity [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1205651.
- [114] Ke X M, Ma H Y, Yang J X, *et al.* New strategies for identifying and masking the bitter taste in traditional herbal medicines: The example of Huanglian Jiedu Decoction [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 843821.

[责任编辑 赵慧亮]