

辣椒素对味觉的损伤机制

孙宇轩^{1,2,3}, 王适雨¹, 王梓璇¹, 王童童¹, 马燕¹, 王敏¹,
侯薄⁴, 韩天龙^{1,3*}, 刘登勇^{2*}

¹渤海大学食品科学与工程学院 辽宁锦州 121013

²辽宁省肉类食品专业技术创新中心 辽宁锦州 121013

³辽宁喀左山猪科技小院 辽宁朝阳 122305

⁴成都大学肉类加工四川省重点实验室 成都 610106

摘要 辣椒素类物质是表征辣椒辛辣刺激的活性成分,是开启“辣味感觉之门”的钥匙,即辛辣感的来源。辣椒素类物质通过与口腔的相互作用,使得 TRPV1 被辣椒素激活,细胞内钙离子增加,触发神经末梢,释放神经肽类,最终引起大脑皮层感觉形成,从而产生辣味感觉。研究发现,辣椒素对味觉存在一定的损伤,辣椒素可能通过减少味蕾数量,改变味觉转导或味觉受体细胞兴奋性,从而直接或间接对味觉神经传递进行抑制,造成相关味觉细胞与神经的损伤。本文综述辣味对味觉的调节、损伤机制以及新型辣椒素-味觉交互技术的研究现状,探讨其潜在影响机制研究的不足,并展望未来研究方向,以期辣椒素在食品中的应用以及避免辣椒素造成的损伤提供参考。

关键词 辣椒素; 辣味感知; 损伤机制; 味觉调节; 味觉载体工具

文章编号 1009-7848(2024)03-0321-11 DOI: 10.16429/j.1009-7848.2024.03.032

辣椒是人们常用的调味料,以其辛辣刺激的特色闻名于世界。辣椒中的辣味来源于辣椒素类物质,辣椒素不仅增加了食品的风味,而且具有多种药理和生理活性,包括:镇痛、抗癌、抗炎、抗氧化,改善肠胃系统,减肥等^[1]。研究发现辣椒素的摄入也会对机体造成损伤,例如:引发口腔炎症,伤害味觉细胞和抑制中枢味觉神经元传递等^[2-3]。辣椒素的生物活性复杂多样,辣味食品深受人们的喜爱。探讨辣椒素对味觉的损伤机制,避免损伤以及如何应对损伤的成为近年来热门研究方向。本文综述辣椒素对味觉损伤的研究进展,介绍新型辣椒素-味觉交互技术,旨在为本领域的研究提供理论参考。

1 辣椒素概述与辣味的传导机制

1.1 辣椒素的性质与应用

辣椒是最古老的和使用最多的栽培作物之一,属于茄科(Solanaceae)茄亚族(Solaninae Dunal)辣椒属(*Capsicum*)二倍体植物^[4]。全世界很

多人都喜欢食用辣椒,因其不仅能给食品增添风味和辛辣味,还具有潜在的药用价值^[5]。

辣椒素,即反式-8-甲基-N-香草基-6-壬烯酰胺(trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide-C₁₈H₂₇NO₃)是辣椒的主要活性成分,是一种疏水、无色、无味的结晶化合物,其与二氢辣椒素、降二氢辣椒素、高二氢辣椒素和辣椒素酯等几种相关化合物都被称为辣椒素类物质(见表1)。辣椒素是辣椒的次级代谢产物,由辣椒素合成酶通过支链脂肪酸部分和香草胺部分的缩合而成。辣椒素是辣椒中辣味产生的主要来源,并会在接触到的组织中产生烧灼感^[6-7],其次是二氢辣椒素。辣椒素不仅是辣椒的刺激性生物碱,同时也是辣椒素受体(TRPV1)的潜在激动剂,可以通过受体依赖性途径发挥作用,这些作用包括:调节肠道超微结构以增强对微量营养素的渗透性、在高胆固醇血症条件下保护红细胞的结构完整性、预防胆固醇结石、心脏保护作用、抗炎和镇痛作用、产热作用和刺激消化作用^[4,8]。

最新研究证实了辣椒素具有致突变性,各种动物研究和病例对照报告的数据怀疑辣椒素是十二指肠、胃、肝、胃和胆囊癌的危险因素,所以限制了辣椒素在日常食品和药品中的大量使用^[1,17]。虽

收稿日期: 2023-03-29

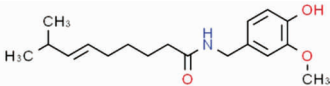
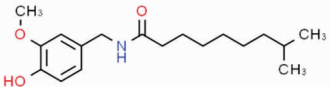
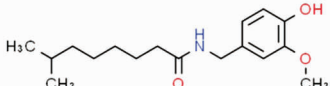
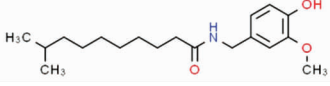
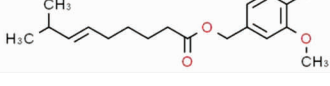
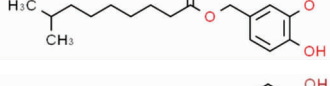
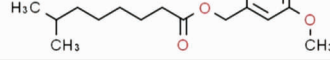
第一作者: 孙宇轩,男,硕士生

通信作者: 韩天龙 E-mail: hantian212@163.com

刘登勇 E-mail: jz_dyliu@126.com

表 1 主要辣椒素类化合物的结构和特性

Table 1 Structure and properties of main capsaicin compounds

化学名称	化学结构	分子式	功能特性	参考文献
辣椒素		$C_{18}H_{27}NO_3$	镇痛、抗癌、抗炎、抗氧化、抗肥胖	Lu 等 ^[1] ; Wang 等 ^[9]
二氢辣椒素		$C_{18}H_{29}NO_3$	镇痛、抗癌、抗炎、抗氧化、减肥	Choi 等 ^[10] ; Shi 等 ^[11]
降二氢辣椒素		$C_{17}H_{27}NO_3$	暂无	/
高二氢辣椒素		$C_{19}H_{31}NO_3$	暂无	/
辣椒素酯		$C_{18}H_{26}O_4$	抗癌、抗炎、抗氧化、减肥	Lee 等 ^[12] ; Faraut 等 ^[13]
二氢辣椒素酯		$C_{18}H_{28}O_4$	抗癌、抗炎、抗氧化	Pyun 等 ^[14] ; Rosa 等 ^[15]
降二氢辣椒素酯		$C_{17}H_{26}O_4$	抗癌、消炎	Sancho 等 ^[16]

然研究证实辣椒素在以上几个方面对健康造成危害,但我们不能忽视这样一个事实,即对于辣椒素所具有的不利的作用而言,其增添风味与治疗意义更加重要。那么有关辣椒素类物质可能具有的缓解疼痛、预防癌症、减肥的潜在临床价值以及危害机制的消除与修复等方面的研究与应用,值得我们的思考与关注^[18]。

1.2 辣椒素受体与辣味感觉的传导机制

1.2.1 辣椒素受体简述

辣椒素受体,即为瞬时受体电位香草酸 1 型(TRPV1),于 1997 年使用分离候选互补 DNA (cDNA)克隆的功能筛选策略从大鼠背根神经节(DRGs)中克隆出来。这个新克隆的 cDNA 最初被命名为 VR1,代表香草酸受体亚型 1。后来,VR1 被鉴定为阳离子通道瞬时受体电位(TRP)家族的成员,并采用术语 TRPV1 来表示这种关联。

TRPV1 结构(见图 1)为一种 6 次通过的跨膜多模态蛋白(S1-S6),在 S5 和 S6(孔区)之间有一个疏水柄。啮齿类动物 TRPV1 蛋白的序列比对显

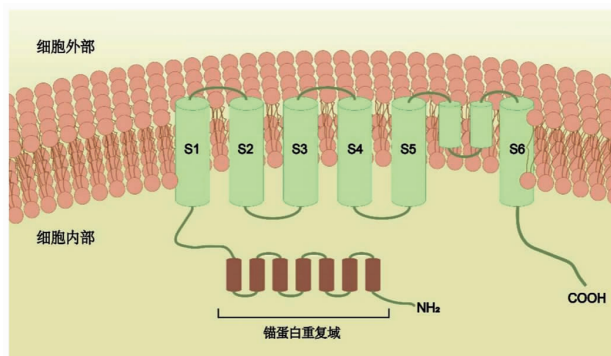


图 1 TRPV1 结构图

Fig.1 TRPV1 structure diagram

示,长 N 端包含多个锚蛋白重复序列和 1 个相对较短的 C 端区域。这些胞内结构域是与其它蛋白质相互作用的重要支架,也包含调节 TRPV1 功能的化合物的结合位点(即位于 N-和 C-末端的钙调素或 CaM 和 ATP 结合位点)主要由三叉神经节(TG)神经元和感觉神经节内的小直径神经元如背根神经节(DRG)表达^[19-20]。

1.2.2 辣味感觉的传导机制 辣味感觉的传导依赖于 TRPV1, 而 TRPV1 是一种非选择性阳离子通道, 偏好钙离子, 能被辣椒素、温度和酸激活(见图 2), TRPV1 在正常体温下无活性, 体外阈值约为 43 °C。然而, 这种阈值是动态调节的, 并在炎症期间显著降低。同时, TRPV1 还被质子和内源性配体等物质激活^[21-22]。根据功能条件, 一旦激活, TRPV1 可能变得敏感或进入不应期状态, 不应期是依赖细胞外钙的受体蛋白构象变化的结果, 并最终关闭通道孔^[23]。

当人们食用辣椒等辛辣食物时, 其中所含的辣椒素类物质, 它们通过与口腔受体的相互作用, 从而使得 TRPV1 被辣椒素激活, 细胞内钙离子增加, 触发神经末梢释放神经肽类, 最终引起大脑皮层痛觉形成, 即辣味感觉的产生。TRPV1 具体交互流程如下: 首先, 其头部锚定在结合位点进入区域, 脂肪族尾巴可以对结合位点进行采样。第二, 一旦尾巴定位在结合位点, 则进行进一步的重排导致中间状态(头朝上, 尾向下构象)。最后, 香草环和脂肪族尾部位置的反转导致结合状态发生改变, 而后进入到由通道的跨膜片段形成的口袋中, 采取“尾巴朝上, 头朝下”的构象^[24], 完成结合(结合过程是由氢键和范德华相互作用介导的)。

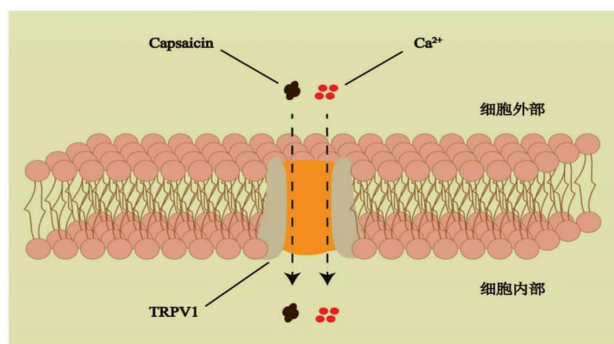


图 2 辣椒素涉及 TRPV1 受体的机制

Fig.2 Mechanism of capsaicin involving the TRPV1 receptor

结合后, 辣椒素通过与 S4-S5 接头的“推拉接触”来稳定 TRPV1 的开放状态^[25-26], 同时诱发了 P 物质(伤害性刺激下细胞产生的一种信号分子)和降钙素基因相关肽 CGRP(一种含 37 个氨基酸的神经肽)的释放, 辣椒素与感觉神经元结合使食用者产生了痛感、发热和局部区域的灼热感, 同时研

究表明 TRPV1 的表达和特异性激活可以诱导 TRPV1 依赖的钙信号修饰, 导致质膜电位去极化, 从而导致细胞死亡^[27-28]。另外研究发现, 少数人存在对辣椒素完全不敏感的现象, 原因为该部分人的颊黏膜细胞中 TRPV1 蛋白和 mRNA 的表达水平不到正常受试者的一半, mRNA 和基因组 DNA 的序列发现了几个点突变, 主要在该部分人 TRPV1 的第 2 个内含子中, 表明辣椒素感觉的功能性敲除与 TRPV1 表达的降低有关^[29]。

2 辣椒素对味觉的损伤机制

2.1 辣椒素对口腔的损伤

首先, 针对辣椒素对味觉系统的损伤与影响, Simons 等^[30]从辣椒素产生味觉刺激的呈现方式、温度以及辣椒素的增敏、减敏特性方向, 指出了口服辣椒素减少的是某些味觉而不是所有的味觉, 当舌头被相对较高的辣椒素浓度刺激时, 蔗糖诱导的甜味与奎宁诱导的苦味被抑制, 另外, 当味精浓度降低到接近阈值水平时(低浓度水平), 鲜味显著受到抑制, 而咸和酸的味道不会受到影响。Green 等^[31]发现当辣椒素应用于舌头的各个乳头区域时, 会产生苦味感觉, 在轮廓乳头区域引起更多的苦味, 比菌状乳头区域强 3.2 倍, 但在菌状乳头区域引起更多的灼伤。Scardina 等^[32]研究证实了辣椒素刺激引起口腔黏膜炎症改变了神经源性成分的可能, 由神经肽介导的炎症被激活, 辣椒素的刺激导致产生的神经源性炎症与产生的损伤可能是灼口综合征的发病机制中的主导因素。Albin 等^[33]通过疼痛强度等级来研究辣椒素对口腔舌热痛的刺激性影响, 发现辣椒素增强外周伤害性感受器中与 TRPA1 共表达的 TRPV1 来诱导热痛觉过敏, 并且辣椒素的持续刺激显著增强了热痛等级。

为了进一步探究辣椒素对味觉细胞的损伤, Omelian 等^[34]进行了让大鼠接受中等剂量的口服辣椒素的试验, 并在味觉系统成熟之前与之后进行慢性治疗, 在停止治疗后 2 d 或 50 d 检查舌头形态。发现在味觉系统成熟之前给予辣椒素的动物在生命后期显著减少了味蕾体积, 并且一旦味觉系统成熟, 无论在什么时间治疗, 成熟的味觉系统都能抵抗辣椒素的任何影响, 并且作为新生儿

治疗的大鼠在治疗后 50 d 的时间点味蕾体积减少,但在治疗后 2 天,味蕾体积没有减少。以上结果表明虽然辣椒素的刺激会导致发育中的味觉环境中断,但其影响却使以缓慢作用的方式发生,直到系统成熟后才变得明显。这种现象的原因可能为发育过程中接触辣椒素会干扰味觉细胞的增殖,但由于新生儿和成年早期细胞增殖速度快,这种影响直到生命后期细胞增殖缓慢才明显。Menicagli 等^[2]通过让志愿者吃含有高浓度辣椒素的香肠,分析了他们的唾液中 NO (一氧化氮)和 MDA(丙二醛)的浓度,结果表明辣椒素显著地增加了 MDA 和 NO 的浓度,而 NO 与 MDA 具有细胞毒性作用,存在对口腔中味觉细胞造成损伤的风险。

2.2 辣椒素对味觉神经的损伤

随着辣椒素刺激诱导的口腔和神经反应研究的深入,Noma 等^[35]研究发现辣椒素通过刺激面部和口内部位而激活的辣椒素敏感性小纤维可以在 Vc 区(三叉神经尾侧核)、中段视区和 Vc/C2 区(Vc 和上颈髓移行区)产生 ERK 磷酸化,使得表达 pERK-LI 的细胞从 Vi/Vc 区(三叉神经脊束间核(Vi)和 Vc 移行区的背侧半部)延伸到 Vc/C2 区,并不同程度地参与面部和口内部位的疼痛感知。Just 等^[36]通过研究阈值试验和区域味觉试验,研究辣椒素引发的特发性灼口综合征(BMS)对三叉舌神经分布内的痛觉和味觉敏感性的影响,发现 BMS 患者表现出味觉和体感知觉紊乱,说明 BMS 患者与疼痛相关的舌敏感度和味觉敏感度均降低,即由辣椒素引起的 BMS 影响味觉和外周三叉神经敏感性。Saito 等^[37]发现 TRPV1 的激活诱导了 Gu-I(岛叶皮质中初级味觉区域)和 Au-I(岛叶皮质中初级自主神经区)之间的 theta 带同步,引起在 Gu-I 的 L3 和 L5 PCs(锥体细胞)上的 theta 节律放电引起的振荡神经协调。这种由 TRPV1 激活引起的神经协调可能与摄入辛辣食物的自主反应有关。

针对辣椒素对味觉神经损伤性激活的问题,Shinpei 等^[38]发现辣椒素增加了 ASG(岛叶自主神经区域前短回)和 M/PSG(岛叶中后短回)中的神经活性,这表明两个皮质区域之间的神经协调可能参与对品尝辛辣食物的自主神经反应,例如指

尖温度升高(指尖温度取决于由自主神经系统调节的血流或血管活动的速率),与 M/PSG 相比,辣椒素更具选择性和潜在地激活了 ASG,这可能是指尖温度升高所反映的自主神经反应的原因。Terayama 等^[39]分析了不同浓度的辣椒素对大鼠口腔的伤害性反应,发现高浓度的辣椒素诱导了大鼠在 MDH(延髓背角)中强烈的舔行为与 Fos-LI(C-Fos 蛋白样免疫反应细胞)神经元作用于舌神经感受区,同时反映了痛觉。Boucher 等^[40]通过对大鼠进行 CTx(双侧切断鼓索)研究对大鼠口服辣椒素伤害感受效应的影响,发现 CTx 不能增强辣椒素的回避作用,即 CTx 不会导致口服辣椒素的慢性痛觉过敏,这表明味觉系统的损伤并不能解除对三叉神经伤害性传递的抑制。Kono 等^[3]探讨了辣椒素对唾液分泌和人类自主神经和脑神经活动的影响,发现辣椒素口腔刺激可能通过增加唾液流量和 SIgA(唾液分泌性免疫球蛋白 A)分泌来改善口腔状况,并通过交感神经和脑电图(EEG)变化来改善身体和精神状况。辣椒素显著增加了唾液 α -淀粉酶活性,在刺激停止后即刻的唾液分泌率显著增加,在辣椒素刺激期间,交感神经活动显著高于无刺激的静息状态,辣椒素和味觉物质的联合刺激有可能导致 SIgA 分泌量的进一步增加。同样,心率变异性的功率谱分析表明,在辣椒素刺激期间,交感神经活动增强。

2.3 辣椒素对味觉感受器细胞的损伤

辣椒素对感觉神经末梢的影响已经被众人所知,然而关于辣椒素对味觉感受器细胞(TrCs)的直接影响却知之甚少。Kido 等^[41]发现 VR1 不仅在初级传入中表达,而且在口腔上皮细胞中表达。VR1 在大鼠舌上皮中的表达及其在腭部、腭间和皱襞顶部的意外强表达支持了口腔上皮细胞具有专门的感觉和信号特性的观点。VR1 在大鼠舌上皮表面的表达更强,表明这些细胞可以感知化学和物理环境,口腔中表达辣椒素 VR1 受体的神经和上皮细胞可能提供了对抗有毒物质的防御机制,并且可能是缓解口腔疼痛的未来治疗靶点。Park 等^[42]探究了辣椒素对 TrCs 的直接作用,采用膜片钳方法研究辣椒素对大鼠外周乳头细胞钾电流的影响以及通过 Fura-2 显微分光光度法测定辣椒素对细胞内 Ca^{2+} 浓度的影响,发现辣椒素

(500 nmol/L)完全抑制全细胞记录的外向钾电流,降低了K通道的开放概率,表明辣椒素可以通过直接抑制味觉感受器细胞的钾电流来增强或改变味觉。Omelian等^[34]研究发现,辣椒素是一种神经毒素,影响味蕾周围的体感舌神经纤维,但不影响与味觉受体细胞突触的味觉鼓索神经纤维。

另外,有关辣椒素对孤束核(NTS)和味觉感受细胞的作用,Simons等^[43]通过麻醉大鼠舌下,进而观察注射辣椒素前后NTS内味觉神经元对辣椒素刺激的反应,发现辣椒素显著抑制味觉NTS对5种测试味觉物质的反应,与切除三叉神经节的动物相比,辣椒素的抑制作用在整体上没有显著差异,这与三叉神经介导的中枢作用相反,辣椒素更有可能影响外周部位的味觉处理。另外,一部分味觉NTS单位在单独使用辣椒素时有反应,这表明这些单位发出了口腔刺激的信号,或者辣椒素具有味觉特性。辣椒素抑制三叉神经节神经元电压门控离子通道的激活和味觉感受器细胞对氯化钠的反应,这表明辣椒素可能抑制这些细胞以及初级味觉传入细胞动作电位的产生。除了辣椒素在味觉感受器细胞上可能的直接作用外,辣椒素还引起轴突反射,导致P物质(神经肽)和其它神经活性多肽从伤害性感受器的外周末端释放,引起局部的血浆外渗和水,P物质优先结合的神经激肽-1受体在味觉感受器细胞的基侧膜上表达,而在周围上皮或原代味觉神经元中不表达。因此,通过轴突反射释放的P物质可能直接作用于味觉感受器细胞,从而改变它们的味觉反应。

3 辣椒素对味觉的调节与新型辣椒素-味觉交互技术的应用

3.1 辣椒素对味觉的调节

辣椒素对于味觉并不是一味的损害作用,而是存在着一定的调节性。Green等^[44]研究了对于辣椒素苦味感知的个体差异,发现在舌头的CV区(轮廓乳头),50%的人能感觉辣椒类物质的苦味,表明在这些个体在CV区中可能具有更高的味觉神经支配密度,即对辣椒素苦味的感知与CV区域更高的总体味觉反应有关,而对辣椒素和类似刺激物产生苦味的细胞机制的全面理解需要进一步研究。Narukawa等^[45]研究了刺激性成分辣椒素

对人体盐味敏感性的影响,在氯化钠溶液中加入CAP进行的定量分析表明,随着CAP浓度的增加,盐的味道强度增加,这表明添加刺激性成分可能会影响人类的盐敏感性。Han等^[46]研究了低浓度辣椒素对甜、酸、盐、苦和鲜味的味道敏感性的调节,发现辣椒素降低了甜味、酸味、咸味和苦味的味觉阈值,但没有降低鲜味的味觉阈值,表明低浓度的辣椒素增加了味觉敏感性。Aroke等^[47]发现TRPV1通过激活味觉受体的阿米洛利不敏感成分在咸味传递中发挥作用,动物实验表明,TRPV1基因缺失的小鼠通过鼓索神经介导的盐刺激发生改变,并且比野生型小鼠更偏好乙醇消耗。此外,在儿童中,TRPV1 SNP rs4790522的C等位基因与A等位基因相比具有更高的盐偏好,而在成人中,TRPV1 SNP rs150908的A等位基因与具有更高的盐敏感性和更低的盐偏好。Saffran等^[48]通过HEK293细胞表达TRPV1,发现辣椒素诱导的-ENaC表达减少改变了HEK293细胞的ENaC通道功能,证实了辣椒素的长期摄入可以激活TRPV1从而抑制小鼠体内肾皮质集合管中的ENaC活性来改善高盐膳食的影响。另一方面,通过抑制ENaC活性,辣椒素可能导致盐味敏感性降低和盐摄入量增加。然而,ENaC似乎不是人体中主要的盐味受体,辣椒素对ENaC的作用可能不会影响盐味感知或导致盐摄入量增加,辣椒素的有益作用可能是通过其对肾皮质集合管中ENaC活性的主要作用而发生的。

研究发现盐的摄入量和盐的偏好与参与者脑岛和眼眶前额皮质(OFC)的局部代谢活动有关,Cui和Li等^[49-50]发现辣椒素提高了脑岛和OFC对高盐刺激的代谢活性,从而逆转了依赖盐强度的差异。在小鼠实验中,舔含辣高盐溶液后的小鼠血压升高,舔含辣椒素的高盐溶液后的小鼠血压下降,BP(血压)增量与高盐溶液的舔食时间呈正相关,而与含辣椒素的高盐溶液的舔食时间呈负相关。另外,通过光纤荧光和光遗传技术干预OFC中处理的咸味信息可以改变小鼠的盐偏好,对OFC的光遗传刺激增强了对高盐溶液的厌恶和对低盐溶液的享乐,这可以通过在盐溶液中添加辣椒素来逆转。以上研究表明辛辣食物可通过改变大脑中对咸味的神经处理来显著降低个体的食盐

偏好、日常食盐摄入量和血压,添加 CAP 这样的刺激性物质可能是减少人类盐分摄入量的有效替代方案(见图 3)。

Green 等^[31,51]调查了辣椒素对苦味影响的范围和性质,发现辣椒素可以刺激人的苦味感知,这种效应在 CV 区比在菌状乳头区更明显,辣椒素使得苦味脱敏,但仅在菌状乳头区域,总之,辣椒素既能刺激苦味,又能使苦味脱敏,但其量因不同的苦味刺激而异,在舌头的不同区域强度也不同。同时根据试验结果有 55% 的受试者报告感受到有轻微的辣椒素苦味,证明辣椒素苦味感知受体在不同的人群中有不同的表达。Gu 和 Moon 等^[52-53]研究发现大鼠反复服用辣椒素后,甜味受体 T1R2、T1R3 以及辣椒素受体 VR1 表达减少,表明辣椒素可能在其位于 Vallate 味觉细胞的受体 VR1 的中介下与甜味转导途径相互作用,从而减少了甜味感。Rhyu 等^[54]发现 TRPA1 和 TRPV1 还可以通过三叉神经细胞释放 P 物质和降钙素基因相关肽(CGRP),或调节 EnaC(上皮钠离子通道)表达的下游效应器细胞内钙离子的继发性变化,进而影响 III 型味觉感受器细胞表达的 CGRP 受体,间接影响部分味觉品质。Su 等^[55]研究了频繁食用辛辣食物对口腔、鼻内三叉神经敏感性与味觉的影响,发现在辛辣食物的进食过程中,三叉神经和味觉知觉相互作用,高频的食用辣椒素使得辣椒素和咸味的敏感性降低,但酸味感知或鼻内三叉神经敏感性没有差异。

3.2 新型味觉模型、技术以及载体工具的应用

新型的味觉刺激研究模型、技术与味觉载体工具对于口腔化学感觉刺激的局部测试与开辟新的研究思路与方向至关重要。Balaban 等^[56]研究检测了口服辣椒素产生的疼痛的时间依赖性行为,根据受试者对单一辣椒素浓度定义了 3 种模型:紧张模式(水平检测反应)、阶段模式(变化检测反应)和综合模式(累积刺激反应)。提供了对常见刺激物辣椒素的不同口腔疼痛反应的定量表型描述,为理解辣椒素刺激的个体差异描述提供了一个新的维度。Just 等^[57]通过应用辣椒素进行整口测试,从而判断辣椒素对口腔三叉神经敏感性的影响,建立了口腔三叉神经敏感度的全口测试和侧化评估模型,并在口腔疾病(如灼口综合征)的诊

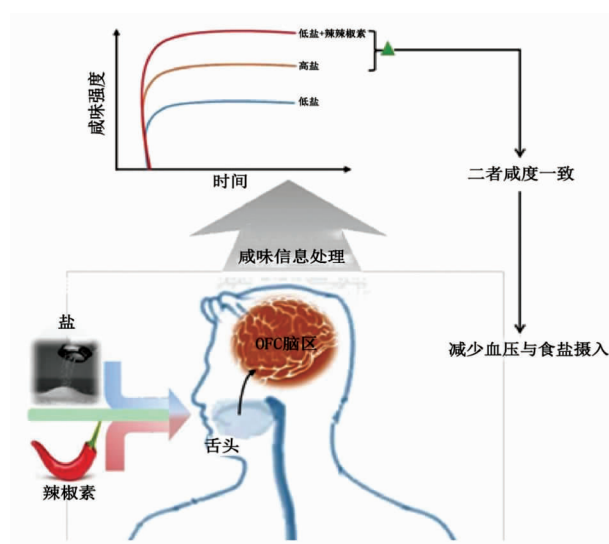


图 3 辣椒素增强中枢咸味知觉从而影响人类的日常盐分摄入量和血压示意图^[50]

Fig.3 Schematic representation of capsaicin administration enhancing central salty perception and thus affecting daily salt intake and blood pressure in humans^[50]

断中证明是有用的。Qiao 等^[58]通过固定大鼠味蕾组织在玻碳电极上,模拟神经生理传感过程,开发了一种新型的基于配体-受体相互作用的生物传感器,利用该味觉生物传感器,测量了辣椒素和姜辣素刺激相应受体时的反应电流。该传感器对辣椒素的最低检测下限为 1×10^{-13} mol/L,在浓度为 9×10^{-13} mol/L 时,响应电流变化率最大,表明此时辣椒素受体已饱和。Jiang 等^[59]研发了基于 3D 打印的辣椒素糖果,辣椒素通过降低 THF- α 和 IL-6 的表达,显著促进溃疡组织的再上皮化,具有较强的抗炎作用与抗口腔溃疡效率,这种基于 3D 打印的方法可以作为一种新的载体方向,为治疗其它口腔疾病提供参考。

Abarintos 等^[60]利用薄的、快速溶解的可食用圈作为向舌头递送化学感觉刺激的载体,对辣椒素在人类舌头的 6 个不同区域进行了区域性研究,结果发现辣椒素的强度在舌尖前部感觉最强烈,在 CV(轮廓乳头)区域强度值最低,张开和闭上嘴的强度等级没有显著差异,但闭上嘴后,辣椒素在 CV 区域的强度略有增加(见图 4)。这种增加可能是由于一些人在闭嘴后的吞咽反射,这种反射可以使辣椒素接触到舌咽和迷走神经共同支配

的软腭部,咽部黏膜对辣椒素的这种更高的敏感性可以反过来解释该区域在闭嘴的情况下对辣椒素的感知小幅增加,辣椒素的闭嘴与张嘴比率的小幅增加可能与辣椒素的挥发性降低或上腭 TRP 受体密度降低(或 TRP 受体激活降低)有关。

Luo 等^[61]研究了活性与非活性填充剂颗粒对含有辣椒素的乳化凝胶的结构、流变性质、体内口腔崩解行为和感官知觉的影响,含有非活性填料颗粒的乳胶在咀嚼过程中分解成小碎片,过程所需的咀嚼力更小,碎片化程度高,咀嚼过程中的表面暴露大,口腔灼烧感越强,通过操纵液滴-基质相互作用和凝胶结构,可以调节载 CAP 乳胶凝胶的口腔加工行为和对辣椒素的感官感受,为口腔刺激实验提供新的载体方向和研究手段。Xiao

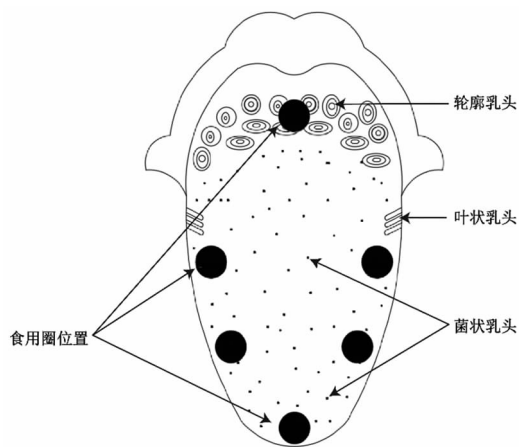


图 4 舌表面食用圈区域位置和特性

Fig.4 Location and characteristics of food ring area on tongue surface

4 总结与展望

本研究综述了辣椒素对味蕾、味觉受体细胞和舌神经的损伤与影响,探讨了目前辣椒素对味觉调节与新型交互技术的应用方面的研究进展。辣椒素类物质已被广泛研究,但其仍然是科学界讨论的热点话题,包括对于辣椒素抗氧化、抗癌和抗炎活性的开发应用,呈现出了广阔的应用前景。体内和体外研究证实辣椒素在分子水平上的扩展机制和利用纳米技术进行药物传递机制将有助于我们获得避免辣椒素对机体的损伤与治疗各种疾病所必需的理论前提。但对于辣椒素造成味觉损伤的精确机制仍然知之甚少,更好地理解已建立的 TRPV1 受体机制与味觉的关系,探索其它可能

等^[62]利用基因工程技术在 HEK293T 细胞中过量表达 hTRPV1,并根据细胞骨架蛋白和细胞外基质蛋白的特性,将 hTRPV1 直接固定在 HEK293T 细胞的细胞膜上,设计并构建了一种新型的 hTRPV1 细胞膜生物传感器,用于辣味物质的检测,检测结果表明,辣椒素对 hTRPV1 的激活常数为 $K_a \text{ 辣椒} = 3.5206 \times 10^{-16} \text{ mol/L}$ 。此外,发现酰胺键及其类似基团和苯环结构在辣味物质与 hTRPV1A 的结合过程中起着重要作用(见图 5)。其中酰胺键及其类似基团主要参与氢键的形成,尤其是与 Glu570 的氢键,同时 Glu570 参与所有辛辣物质与 hTRPV1 的结合,起着不可替代的作用。因此,在之后的 hTRPV1 的研究中,Glu570 应该是重点。

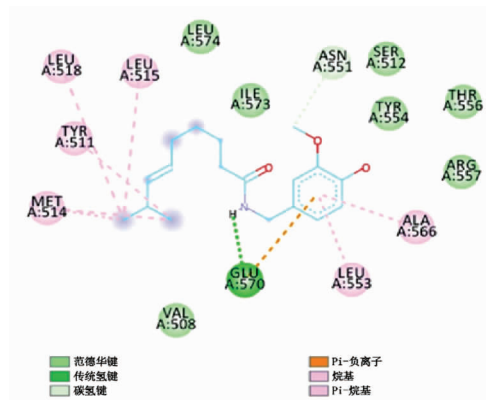


图 5 辣椒素与 hTRPV1A 相互作用的 2D 图^[62]

Fig.5 2D diagram of the interaction of capsaicin with hTRPV1A^[62]

的作用机制必然会拓展辣椒素的应用方向。在当前情况下,进行更多辣椒素类的临床研究是非常必要的,在这方面取得的进展终将有助于理解辣椒素类物质的应用,实现对辣椒素所造成味觉损伤的修复。

有关辣椒素对味觉损伤与影响机制研究较多,但分散且不够系统,而对于如何修复辣椒素对味觉系统造成损伤方面的研究很少,尽管在辣椒素对味觉系统交互的研究上取得了一定的进展,但因辣椒素受体与味觉传导细胞、味觉神经元和脑岛信号交流的复杂性,使得辣椒素对味觉损伤机制仍不清晰,其精确机制有待深入研究,从而为改善食品风味或疾病预防等方面提供理论基础。

参 考 文 献

- [1] LU M W, CHEN C Y, LAN Y Q, et al. Capsaicin—the major bioactive ingredient of chili peppers; Bio-efficacy and delivery systems[J]. *Food & function*, 2020, 11(4): 2848–2860.
- [2] MENICAGLI R, MAROTTA O and MAIONE N. Possible effects of capsaicin (Chili Pepper) on the oral health[J]. *International Journal of Preventive Medicine*, 2020, 12(11): 12.
- [3] KONO Y. Effects of oral stimulation with capsaicin on salivary secretion and neural activities in the autonomic system and the brain[J]. *Journal of Dental Sciences*, 2018, 13(2): 116–123.
- [4] 陈夏宁, 黄菊青, 谢正露. 辣椒素的生物活性及应用研究进展[J]. *畜牧与兽医*, 2022, 54(7): 133–139.
- CHEN X N, HUANG J Q, XIE Z L. Advances in bioactivity and application of capsaicin[J]. *Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2022, 54(7): 133–139.
- [5] RODRIGUES –SALVADOR A, LANA –COSTA J, OMENA–GARCIA R P, et al. Metabolic shifts during fruit development in pungent and non-pungent peppers[J]. *Food Chemistry*, 2022, 375(13): 131850.
- [6] LUO X J, PENG J, LI Y J. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2011, 650(1): 1–7.
- [7] 袁雷, 杨涛, 张国儒, 等. 辣椒果实中辣椒素的研究进展[J]. *中国瓜菜*, 2021, 34(11): 1–9.
- YUAN L, YANG T, ZHANG G R, et al. Research progress of capsaicin in pepper fruit[J]. *China Cucurbits and Vegetables*, 2021, 34(11): 1–9.
- [8] SRINIVASAN K. Biological activities of red pepper (*Capsicum annum*) and its pungent principle capsaicin: A review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016, 56(9): 1488.
- [9] WANG F Z, XUE Y, FU L, et al. Extraction, purification, bioactivity and pharmacological effects of capsaicin: a review[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, 62(19): 5322–5348.
- [10] CHOI C H, JUNG Y K, OH S H. Selective induction of catalase-mediated autophagy by dihydrocapsaicin in lung cell lines[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2010, 49(2): 245–257.
- [11] SHI S M, LI C Y, ZHANG Y L, et al. Dihydrocapsaicin inhibits cell proliferation and metastasis in melanoma via down-regulating β -catenin pathway[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 23(11): 648052.
- [12] LEE E J, JEON M S, KIM B D, et al. Capsiate inhibits ultraviolet B-induced skin inflammation by inhibiting Src family kinases and epidermal growth factor receptor signaling[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2010, 48(9): 1133–1143.
- [13] FARAUT B, GIANNESINI B, MATARAZZO V, et al. Capsiate administration results in an uncoupling protein-3 downregulation, an enhanced muscle oxidative capacity and a decreased abdominal fat content *in vivo* [J]. *International Journal of Obesity*, 2009, 33(12): 1348–1355.
- [14] PYUN B J, CHOI S, LEE Y, et al. Capsiate, a nonpungent capsaicin-like compound, inhibits angiogenesis and vascular permeability via a direct inhibition of Src kinase activity [J]. *Cancer Research*, 2008, 68(1): 227–235.
- [15] ROSA A, DEIANA M, CASU V, et al. Antioxidant activity of capsinoids[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2002, 50(25): 7396–7401.
- [16] SANCHO R, LUCENA C, MACHO A, et al. Immunosuppressive activity of capsaicinoids: capsiate derived from sweet peppers inhibits NF- κ B activation and is a potent antiinflammatory compound *in vivo* [J]. *European Journal of Immunology*, 2002, 32(6): 1753–1763.
- [17] PATOWARY P, PATHAK M P, ZAMAN K, et al. Research progress of capsaicin responses to various pharmacological challenges[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 96(12): 1501–1512.
- [18] NILIUS B, APPENDINO G. Spices: The savory and beneficial science of pungency[J]. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 2013, 164(11): 1–76.
- [19] ZHANG K H, JULIUS D, CHENG Y F. Structural snapshots of TRPV1 reveal mechanism of polymodal functionality[J]. *Cell*, 2021, 184(20): 5138–5150.
- [20] BENÍTEZ–ANGELES M, MORALES–LÁZARO S L, JUÁREZ–GONZÁLEZ E, et al. TRPV1: structure, endogenous agonists, and mechanisms[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(10): 3421.
- [21] ISLAS L D, SANCHEZ–MORENO A, RANGEL–YESCAS G, et al. Inactivation in TRPV1 ion chan-

- nels [J]. *Biophysical Journal*, 2017, 112(3): 113a.
- [22] ROPER S D. TRPs in taste and chemesthesis[J]. *Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels*, 2014, 223(4): 827-871.
- [23] FRIAS B, MERIGHI A. Capsaicin, nociception and pain[J]. *Molecules*, 2016, 21(6): 797.
- [24] DOMENE C, DARRE L, OAKES V, et al. A potential route of capsaicin to its binding site in the TRPV1 ion channel[J]. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2022, 62(10): 2481-2489.
- [25] FAN Y, JIE Z. Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin[J]. *Protn & Cell*, 2017, 8(3): 169-177.
- [26] 王梓璇, 王童童, 王敏, 等. 辣味感觉的产生及其调控机制研究进展[J]. *食品科学*, 2023, 44(9): 367-373.
- WANG Z X, WANG T T, WANG M, et al. Research progress on the production and regulation mechanism of spicy sensation [J]. *Food Science*, 2023, 44(9): 367-373.
- [27] FISCHER M, CIOTU C I, SZALLASI A. The mysteries of capsaicin-sensitive afferents[J]. *Frontiers in Physiology*, 2020, 16(11): 554195.
- [28] RAMÍREZ-BARRANTES R, CÓRDOVA C, GATICA S, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 expression mediates capsaicin-induced cell death[J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9(5): 682.
- [29] PARK J J, LEE J, KIM M A, et al. Induction of total insensitivity to capsaicin and hypersensitivity to garlic extract in human by decreased expression of TRPV1[J]. *Neuroscience Letters*, 2007, 411(2): 87-91.
- [30] SIMONS C T, MICHAEL O, CARSTENS E. Taste suppression following lingual capsaicin pre-treatment in humans[J]. *Chemical Senses*, 2002, 27(4): 353-365.
- [31] GREEN B G, SCHULLERY M T. Stimulation of bitterness by capsaicin and menthol: differences between lingual areas innervated by the glossopharyngeal and chorda tympani nerves[J]. *Chemical Senses*, 2003, 28(1): 45-55.
- [32] SCARDINA G A, CARINI F, VALENZA V, et al. Topical capsaicin application and axon reflex vasodilatation of the tongue: Neurogenic involvement in burning mouth syndrome[J]. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 2006, 28(10): 707-712.
- [33] ALBIN K C, CARSTENS M I, CARSTENS E. Modulation of oral heat and cold pain by irritant chemicals[J]. *Chemical Senses*, 2008, 33(1): 3-15.
- [34] OMELIAN J M, SAMSON K K, SOLLARS S I. Chronic oral capsaicin exposure during development leads to adult rats with reduced taste bud volumes [J]. *Chemosensory Perception*, 2016, 9(3): 95-104.
- [35] NOMA N, TSUBOI Y, KONDO M, et al. Organization of pERK - immunoreactive cells in trigeminal spinal nucleus caudalis and upper cervical cord following capsaicin injection into oral and craniofacial regions in rats[J]. *Journal of Comparative Neurology*, 2008, 507(3): 1428-1440.
- [36] JUST T, STEINER S, PAU H W. Oral pain perception and taste in burning mouth syndrome [J]. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2010, 39(1): 22-27.
- [37] SAITO M, TOYODA H, KAWAKAMI S, et al. Capsaicin induces theta-band synchronization between gustatory and autonomic insular cortices [J]. *Journal of Neuroscience*, 2012, 32(39): 13470-13487.
- [38] KAWAKAMI S, SATO H, SASAKI A T, et al. The brain mechanisms underlying the perception of pungent taste of capsaicin and the subsequent autonomic responses [J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2016, 19(9): 720.
- [39] TERAYAMA R, MARUHAMA K, TSUCHIYA H, et al. Assessment of intraoral mucosal pain induced by the application of capsaicin[J]. *Archives of Oral Biology*, 2014, 59(12): 1334-1341.
- [40] BOUCHER Y, SIMONS C T, CARSTENS M I, et al. Effects of gustatory nerve transection and/or ovariectomy on oral capsaicin avoidance in rats [J]. *Pain*, 2014, 155(4): 814-820.
- [41] KIDO M A, MUROYA H, YAMAZA T, et al. Vanilloid receptor expression in the rat tongue and palate[J]. *Journal of Dental Research*, 2003, 82(5): 393-397.
- [42] PARK K, BROWN P D, KIM Y B, et al. Capsaicin modulates K⁺ currents from dissociated rat taste receptor cells[J]. *Brain Research*, 2003, 962(1/2): 135-143.
- [43] SIMONS C T, YVES B, CARSTENS E. Suppression of central taste transmission by oral capsaicin [J].

- Journal of Neuroscience, 2003, 23(3): 978–85.
- [44] GREEN B G, HAYES J E. Individual differences in perception of bitterness from capsaicin, piperine and zingerone[J]. Chemical Senses, 2004, 29(1): 53–60.
- [45] NARUKAWA M, SASAKI S, WATANABE T. Effect of capsaicin on salt taste sensitivity in humans[J]. Food Science and Technology Research, 2011, 17(2): 167–170.
- [46] HAN P, MÜLLER L, HUMMEL T. Peri-threshold trigeminal stimulation with capsaicin increases taste sensitivity in humans[J]. Chemosensory Perception, 2022, 15(1): 1–7.
- [47] AROKE E N, POWELL-ROACH K L, JAIME-LARA R B, et al. Taste the pain: the role of TRP channels in pain and taste perception[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(16): 5929.
- [48] SAFFRAN A D. Activation of TRPV1 by capsaicin regulates ENaC[D]. Richmond, VA: Virginia Commonwealth University, 2018.
- [49] CUI Y T, LI Q, LIU D Y, et al. A1877 Spicy flavor reduces salt consumption and blood pressure through enhancement of perception of salty taste[J]. Journal of Hypertension, 2018, 36(10): e109–e110.
- [50] LI Q, CUI Y T, JIN R B, et al. Enjoyment of spicy flavor enhances central salty-taste perception and reduces salt intake and blood pressure[J]. Hypertension, 2017, 70(6): 1291–1299.
- [51] GREEN B G, HAYES J E. Capsaicin as a probe of the relationship between bitter taste and chemesthesis[J]. Physiology & Behavior, 2003, 79(4/5): 811–821.
- [52] GU X F, LEE J H, YOO S B, et al. Intra-oral pre-treatment with capsaicin increases consumption of sweet solutions in rats [J]. Nutritional neuroscience, 2009, 12(4): 149–154.
- [53] MOON Y W, LEE J H, YOO S B, et al. Capsaicin receptors are colocalized with sweet/bitter receptors in the taste sensing cells of circumvallate papillae[J]. Genes & Nutrition, 2010, 5(3): 251–255.
- [54] RHYU M R, KIM Y, LYALL V. Interactions between chemesthesis and taste: Role of TRPA1 and TRPV1 [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(7): 3360.
- [55] SU T, GAO X, LI H J, et al. Frequent spicy food consumption is associated with reduced capsaicin and salty taste sensitivity but unchanged sour taste or intranasal trigeminal sensitivity [J]. Food Quality and Preference, 2022, 96(6): 104411.
- [56] BALABAN C D, MCBURNEY D H, AFFELTRANGER M A. Three distinct categories of time course of pain produced by oral capsaicin[J]. The Journal of Pain, 2005, 6(5): 315–322.
- [57] JUST T, PAU H W, STEINER S, et al. Assessment of oral trigeminal sensitivity in humans[J]. European Archives of oto-rhino-laryngology, 2007, 264(5): 545–551.
- [58] QIAO L X, JIAO L H, PANG G C, et al. A novel pungency biosensor prepared with fixing taste-bud tissue of rats[J]. Biosensors & Bioelectronics, 2015, 68(15): 454–461.
- [59] JIANG H L, YU X, FANG R Z, et al. 3D printed mold-based capsaicin candy for the treatment of oral ulcer[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2019, 568(10): 118517.
- [60] ABARINTOS R A, JIMENEZ J C, TUCKER R M, et al. Development of a regional taste test that uses edible circles for stimulus delivery[J]. Chemosensory Perception, 2019, 12(2): 115–124.
- [61] LUO N, YE A, WOLBER F M, et al. In-mouth breakdown behaviour and sensory perception of emulsion gels containing active or inactive filler particles loaded with capsaicinoids[J]. Food Hydrocolloids, 2020, 108(11): 106076.
- [62] XIAO S, SONG P P, BU F J, et al. The investigation of detection and sensing mechanism of spicy substance based on human TRPV1 channel protein-cell membrane biosensor[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2021, 172(11): 112779.

The Mechanism of Capsaicin Damage to Taste

Sun Yuxuan^{1,2,3}, Wang Shiyu¹, Wang Zixuan¹, Wang Tongtong¹, Ma Yan¹, Wang Min¹,
Hou Bo⁴, Han Tianlong^{1,3*}, Liu Dengyong^{2*}

¹College of Food Science and Technology, Bohai University, Jinzhou 121013, Liaoning

²Meat Innovation Center of Liaoning Province, Jinzhou 121013, Liaoning

³Liaoning Kazuo Hybrid Wild Boar Science and Technology Backyard, Chaoyang 122305, Liaoning

⁴Sichuan Provincial Key Laboratory of Meat Processing, Chengdu University, Chengdu 610106)

Abstract Capsaicin is an active ingredient that characterizes the pungency of pepper, and is the key to the ‘door of spicy sensation’, that is, the source of spicy sensation. Through the interaction with the oral cavity, capsaicin substances make TRPV1 activated by capsaicin, increase intracellular calcium ions, trigger nerve endings, release neuropeptides, and finally cause the formation of pain sensation in the cerebral cortex, thus generating a spicy sensation. It has been found that capsaicin has certain damage to taste. Capsaicin may directly or indirectly inhibit the transmission of taste nerve by reducing the number of taste buds and changing the excitability of taste transduction or taste receptor cells, thus causing damage to relevant taste cells and nerves. This paper summarizes the regulation and damage mechanism of capsaicin to taste and the research status of the new capsaicin taste interaction technology, discusses the shortcomings of its potential influence mechanism, and looks forward to the future research direction, in order to provide reference for the application of capsaicin in food and the prevention of damage caused by capsaicin.

Keywords capsaicin; spicy perception; injury mechanism; taste regulation; taste carrier tool