

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.09.10

嗅觉受体在肿瘤中的表达及作用机制*

管玺^{1,2}, 郑卓军¹, 蒋敬庭¹ (1. 苏州大学附属第三医院肿瘤生物诊疗中心, 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心, 苏州大学细胞治疗研究院, 江苏常州 213003; 2 南京医科大学附属常州第二人民医院医保办, 江苏常州 213003)

摘要: 嗅觉受体是广泛存在于嗅觉器官上皮细胞及多种非嗅觉组织中的一种 G 蛋白偶联受体, 具有调控有机小分子、转导活化及转移相关信号的功能。多项研究表明, 嗅觉受体在多种肿瘤中呈异常表达, 且与肿瘤的发生、发展密切相关, 提示其有望成为新的靶标, 在肿瘤的精准诊断和靶向治疗方面发挥重要作用。该文就嗅觉受体在肿瘤中的表达和作用机制作一综述。

关键词: 嗅觉受体; 肿瘤; G 蛋白偶联受体; 基因

中图分类号: R446; R730.2

文献标志码: A

嗅觉受体 (olfactory receptors, ORs) 是一种 G 蛋白偶联受体 (G protein coupled receptors, GPCR), 也是人类基因组中数量最大的基因家族, 不仅广泛存在于嗅觉器官上皮细胞内, 还在多种非嗅觉组织中发挥重要的生理和病理作用, 如嗅觉受体可促进精子趋化^[1]、肌肉组织中细胞的迁移与粘附^[2]、肾素分泌^[3]和维持眼内环境平衡^[4]等。嗅觉受体在肿瘤中也存在异常表达, 被认为是一种新型的肿瘤标志物。

由于嗅觉受体在嗅觉上皮细胞中的特殊作用, 以往认为 ORs 参与人类癌症的发生、发展的可能性不高, 导致其在肿瘤基因组学研究中常被忽视。研究显示, 嗅觉受体具有调控有机小分子、转导活化及转移相关信号的功能^[5], 在肿瘤的发生、发展过程中可能发挥重要作用, 有望成为肿瘤诊断、预后判断以及治疗的新靶点, 对肿瘤的个体化治疗存在潜在的价值。

1 嗅觉受体基因结构与生物学功能

1.1 嗅觉受体基因结构 嗅觉受体基因是一种由嗅觉细胞分泌的蛋白质编码基因, 编码的蛋白质是 G 蛋白偶联受体。嗅觉受体约占哺乳动物基因组基因总量的 3%~5%, 数量在 1 000 个左右。嗅觉受体个体极小, 每个基因长度约为 1 000 bp, 在基因编码区不包括内含子, 相邻的 2 个嗅觉受体基因编码区的平均长度约为 21 000 bp。Glusman 等^[6]发现人类基因组中至少存在 900 个左右的嗅觉受体基因。人类嗅觉受体基因家族拥有 172 个亚家族, 同 1 个亚家族成员的嗅觉受体基因序列基本一致, 故而可以识别结构类似的气味分子^[7]。部分归属于 1 个进化分支的嗅觉受体基因均位于同 1 个基因组簇中, 间接证明了在嗅觉受体基因的演化进程中, 基因串联复制是重要的作用机制。研究表明, 许多嗅觉受体基因可退化为假基因, 假基因的编码序列与 1 个或多个平行基因类似, 但突变的基因已丧失编码蛋白质的能力^[8]。假基因所占的比例在各个物种之间均存在差异: 在大部分哺乳动物中, 约有 12%~18% 的嗅觉受体基因属于假基因, 而人类至少 50%~65% 逐渐退化成了假基因。在人类基因组中, 95 个

嗅觉受体基因簇广泛分布于除 20 号和 Y 染色体外的其他染色体中, 小鼠的嗅觉受体基因也广泛分布于除 5、12、18 号和 Y 染色体外的其他染色体中, 并分成 27 个基因簇。嗅觉受体基因并非绝对均衡地分布在各个染色体上, 如人类有近 70% 嗅觉受体基因集中分布在 6 个染色体上, 其中 11 号染色体上嗅觉受体基因簇数量最多; 而小鼠的嗅觉受体基因则大量聚集在第 7 号染色体上, 共 208 个, 约占其整个嗅觉受体基因总数的 16%。

1.2 嗅觉受体的异位表达与功能 嗅觉受体主要位于鼻粘膜细胞上皮的嗅觉感觉神经元内, 通过与特殊的气味分子结合来识别气体。然而, 研究表明, 嗅觉受体不仅在嗅觉感觉神经元中表达, 还存在于诸多非嗅觉组织中, 这种广泛在非嗅觉组织中的表达被称为嗅觉受体的异位表达。嗅觉受体的异位表达除在平滑肌、血管内皮、心内膜细胞、神经上皮、眼等正常组织内细胞外检测到, 还分布于肝脏、前列腺、肠道等肿瘤细胞组织中^[9]。Drutel 等^[10]通过 PCR 和原位杂交分析检测结果显示, 嗅觉受体不仅在嗅觉器官上皮细胞中表达, 而且在心脏中也有表达, 且在大鼠出生早期达到最高值, 随后逐步降低, 至成年期则几乎无法检测到。由此推测, 嗅觉受体可能在调控心肌细胞生长和形态发生过程中扮演着重要角色。Parmentier 等^[11]报道生殖细胞中存在嗅觉受体转录现象, 并证实其可能参与了生殖细胞受精过程中的趋化动作。Kang 等^[12]研究表明, 嗅觉受体在不同类型细胞中的功能与嗅觉系统本身无关。

1.3 嗅觉受体的转导路径机制 嗅觉受体基因编码 G 蛋白偶联受体蛋白, 通过细胞外结构域与挥发性气味分子结合, 从而激活信号转导通路, 导致嗅觉感觉神经元 (olfactory sensory neurons, OSNs) 产生电信号, 电信号进入大脑后产生嗅觉。通过嗅觉受体基因激活异三聚体 G 蛋白, 从而激活腺苷酸环化酶, 产生腺苷酸 (cyclic amp receptor protein cyclic amp receptor protein, cAMP), cAMP 作为第二信使, 可打开环核苷酸门控通道, 使细胞膜去极化, 并激活嗅觉感觉神经元, 进而产生动作电位。同时, 嗅觉受体与配体结合也可激活参与生

* 基金项目: 国家重点研发资助项目 (2018YFC1313400); 国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金 (31729001); 国家自然科学基金 (81972869, 81902386, 31570877, 31570908, 31800745); 江苏省重点研发计划专项资金项目 (BE2018645)。

作者简介: 管玺, 1988 年生, 女, 主治医师, 硕士研究生, 主要从事肿瘤免疫治疗研究。

通信作者: 蒋敬庭, 教授, 博士研究生导师, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn。

存和增殖的通路,如丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、蛋白激酶 Rho(Rho-associated kinase, Rho)和蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/AKT)信号级联。部分嗅觉受体与趋化因子受体具有高度的同源性,可在迁移中发挥作用,其介导的嗅觉神经元轴突可以向嗅球中气味特异性肾小球结构进行投射,嗅觉受体与配体在嗅觉受体黏液层溶液中结合,从而触发其功能。

2 嗅觉受体在肿瘤发生、发展中的意义

2.1 嗅觉受体与前列腺癌 Massberg 等^[13]通过高通量测序获得了 RNA-Seq 数据,并通过 RT-PCR 验证了嗅觉受体 *OR51E1* 在前列腺癌组织中存在异常表达,其在良性前列腺组织中最髙 FPKM(Fragments Per Kilobase per Million,即每千个碱基的转录每百万映射读取的 fragments)值为 34.2,在前列腺癌组织中为 39.7,而在所有淋巴结和远处转移标本中几乎均可检测出 *OR51E1* 表达,由此可认为, *OR51E1* 在晚期前列腺癌中发挥着重要的功能,为晚期前列腺癌的临床诊疗提供了新思路。*OR51E1* 参与了前列腺癌细胞的增殖以及雄性激素受体 1(androgen receptor, AR)介导的信号通路传导,在前列腺癌发病机制中起到了重要作用。*OR51E1* 和 *OR51E2* 在前列腺组织中的亚细胞定位不同, *OR51E1* 主要定位于前列腺顶端细胞质和基底腺中, *OR51E2*(也称为 PSGR)则在前列腺上皮细胞的细胞质中广泛表达。Sanz 等^[14]研究证实, *OR51E2* 参与 PI3 激酶 γ (PI3K γ)的信号传导通路,介导前列腺癌细胞的增殖和迁移。Rodriguez 等^[15]提出, *OR51E2* 的过表达可引起慢性炎症反应,导致晚期前列腺上皮癌病变,提示 *OR51E2* 可促进肿瘤发展。综上所述, *OR51E1*、*OR51E2* 或其他嗅觉受体在前列腺癌细胞发生、生长及治疗中均具有重要意义,但其作用机制还需进一步研究。

2.2 嗅觉受体与胃癌 Guo 等^[16]研究显示, *OR3A4* 通过调节 PDI 和 LIM 结构域蛋白-2(PDLIM2)、结肠癌转移相关基因 1(*MACC1*)、人轴突生长趋向因子 4(*NTN4*)和 G 蛋白 $\beta 2$ 亚基类似物 1 基因(*GNB2L1*)的活化,影响胃癌细胞的生物学功能,促进胃癌细胞生长、血管生成和转移,其表达水平与胃癌组织的淋巴转移、肿瘤浸润深度、远端转移均显著相关。该项研究还指出,与健康人群相比,胃癌患者外周血中 *OR3A4* 表达水平显著升高(155.83 \pm 73.65 vs 56.95 \pm 49.01, $P < 0.01$)。因此,通过血清筛查 *OR3A4* 对胃癌的早期诊断具有重要意义。此外,其通过 Kaplan-Meier 分析显示, *OR3A4* 呈高表达的胃癌患者相较于低表达的胃癌患者,复发风险明显增加,术后总体生存率显著降低($P < 0.01$)。故而 *OR3A4* 在胃癌组织中的表达水平可作为评估预后的有效指标。

以往的嗅觉基因研究多认为 *OR2C3* 与癌症无关,然而,近年来基因大数据筛选结果显示, *OR2C3* 基因对胃癌的发生、发展可能存在促进作用。Ranzani 等^[5]分析了 968 个肿瘤细胞系中 301 个嗅觉受体基因的表达,结果显示, *OR2C3* 在个别黑色素瘤细胞系中呈高表达,但在其他肿瘤细胞系或正常黑色素细胞中不表达,这种特异性表达提示了 *OR2C3* 在黑色素瘤的发生、发展中具有独特功能。该学者还发现,在肿瘤细胞系中,仅有 49% 的细胞系存在 *OR2C3* 表达^[5]。尽管 *OR2C3* 的关注度越来越高,但国内外对于其与胃癌及其他癌症的相关性研究依然较少。

2.3 嗅觉受体与肺癌 Giandomenico 等^[17]采用 RT-PCR 检测 *OR51E1* 转录产物,结果显示,其在肺癌细胞系和肺癌组织样本中均呈高表达,提示 *OR51E1* 可能是肺癌新的诊断靶点。Kalbe 等^[18]证实,在非小细胞肺癌细胞系 A549 中添加激动剂 helional 可以促进 *OR2J3* 的表达,触发磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositol-3-kinase, PI3K)信号,促进细胞内 Ca^{2+} 的释放和 ERK 的磷酸化。此路径可能是 *OR2J3* 在非小细胞肺癌中的作用途径。此外, *OR2J3* 的激活可诱导细胞凋亡,抑制细胞增殖和迁移。该研究首次证实了 *OR2J3* 可以在非小细胞肺癌细胞中进行功能表达,嗅觉受体的异位表达可能是肺癌治疗的新靶点。

2.4 嗅觉受体与结肠癌、肝癌 Morita 等^[19]用 cDNA 微阵列和 RT-PCR 分析结肠癌细胞的基因表达谱,结果显示,嗅觉受体 *OR7C1* 在结肠癌起始细胞形成中发挥着重要作用,相较于 *OR7C1* 阴性人群, *OR7C1* 阳性人群具有更高的患病率,提示 *OR7C1* 可能是导致结肠癌发生的重要因素。其进一步采用免疫组织化学染色法检测证实, *OR7C1* 高表达与结肠癌患者的预后不良相关。Massberg 等^[20]在 mRNA 和蛋白质水平上检测了(-)-香茅酸(单萜类化合物)激活的人类嗅觉受体 *OR1A2*,证实其可能参与(-)-香茅酸(单萜类化合物)诱导的肝癌细胞系 Huh7 钙信号传导通路。此外, *OR1A2* 的激活可导致 P38-MAPK 磷酸化,并降低细胞增殖能力,提示 *OR1A2* 在阻断肝癌进展中起着重要作用,可作为肝癌诊断和治疗的潜在靶点。

2.5 嗅觉受体与胰腺癌 Wei 等^[21]应用关联研究中的基因 Grass 方法分析了胰腺癌基因组数据库中 197 条途径,发现 2 条途径与胰腺癌患病风险显著相关,其中 1 条为神经活性配体-受体相互作用途径,另 1 条为嗅觉转导途径,其嗅觉受体基因为 *OR13C4*。对胰腺癌组织以及癌旁组织进行免疫组织化学法检测,结果表明,胰腺癌组织中嗅觉受体 *OR2W3* 呈高水平,且与肿瘤的分化程度、临床病理分期以及淋巴结转移存在密切关系,由此推断,嗅觉受体 *OR2W3* 可能参与了胰腺癌发生、发展的整个过程^[22]。

2.6 嗅觉受体与白血病 嗅觉受体可能具有抑制髓性白血病细胞增殖的功能。Manteniots 等^[23]对慢性髓系白血病(CML)细胞系 K562 和急性髓系白血病(AML)患者的白细胞进行检测,结果发现嗅觉受体 *OR51B4*、*OR2B6*、*OR51B5*、*OR2W3*、*OR2AT4*、*OR52D1*、*OR8G5*、*OR5112* 在髓性白血病细胞中均有不同程度的表达,其中, *OR2AT4* 是 K562 和 AML 患者 cDNA 中表达水平最高的嗅觉受体之一。其进一步通过 western blot 和流式细胞术验证,发现激活的 *OR2AT4* 通过降低 K562 细胞中 P38-MAPK 磷酸化以抑制细胞增殖,通过增加 K562 细胞中 P44/42-MAPK 的磷酸化来诱导细胞凋亡。此外,通过 RT-PCR 和免疫细胞化学染色检测 *OR51B5* 在 CML 细胞系 K562 和 AML 患者白细胞样本中的表达水平,结果发现嗅觉受体 *OR51B5* 在 K562 细胞中呈高水平表达^[24]。Jung 等^[25]发现,在细胞分化过程中, *OR1N1*、*OR1Q1*、*OR2A1*、*OR4F6* 等嗅觉受体表达水平明显降低,且 *OR1N1*、*OR4F6*、*OR7A17* 和 *OR10G2* 基因的转录水平显著降低。组蛋白甲基转移酶(G9a)和赖氨酸特异性脱甲基酶 1(LSD1)可通过重组组蛋白 H3K9me2(recombinant histone H3K9me2, EPL)的甲基化和去甲基化来调控几个非嗅觉细胞中嗅觉受体的表

达。在全反式维甲酸(ATRA)介导下的 HL-60 髓系白血病细胞分化过程中,嗅觉受体的表达受到抑制。

2.7 嗅觉受体与乳腺癌 Weber 等^[26]检测了 OR2B6 在乳腺癌组织中的表达,结果显示,73%的乳腺癌细胞系和 80%以上的乳腺癌组织中可检测到 OR2B6 转录样本,而在癌旁

组织中则未观察到此现象。其进一步对乳腺癌患者组织样本进行免疫组化染色检测,结果显示 OR2B6 的表达量明显增加。此外,其还检测到 1 个转录样本,包含了部分 OR2B6 编码外显子作为组蛋白 HIST1H2BO 转录本剪接变体的一部分。嗅觉受体在不同肿瘤中的表达意义及作用机制见表 1。

表 1 嗅觉受体在不同肿瘤中的表达意义及作用机制

肿瘤类型	表达意义	作用机制	参考文献
前列腺癌	OR51E2 在促进前列腺癌发展中发挥作用	参与前列腺癌细胞的增殖以及 AR 介导的信号通路传导;参与 PI3 激酶 γ 的信号通路,介导癌细胞的增殖与迁移	[13-15]
胃癌	OR3A4 可能促进胃癌细胞生长与转移	通过调节 PDLIM2、MACC1、NTN4 和 GNB2L1 的活化来影响胃癌细胞的生物学功能	[16]
肺癌	OR51E1 可能是肺癌新的诊断靶点;OR2J3 的异位表达可能是非小细胞肺癌的治疗新靶点	通过在非小细胞肺癌细胞系 A549 中添加激动剂 helional,可促进其表达,helional 可触发 PI3K,促进细胞内 Ca^{2+} 的释放和 ERK 的磷酸化	[17-18]
结肠癌	OR7C1 在结肠癌起始细胞形成中发挥重要作用	作用机制未明	[19]
肝癌	OR1A2 在阻断肝癌进展中起着重要的作用	可能参与(-)-香茅醛(单萜类化合物)诱导的肝癌细胞系 Huh7 钙信号通路;OR1A2 的激活导致 P38 MAPK 磷酸化,降低细胞增殖能力	[20]
胰腺癌	OR2W3 可能参与了胰腺癌发生、发展的整个过程	可能通过胰腺癌干细胞发挥作用	[22]
白血病	ORs 可能具有抑制髓性白血病细胞增殖的功能	OR2AT4 通过降低 K562 细胞中 P38-MAPK 磷酸化来抑制细胞增殖,通过增加 K562 细胞中 P44/42-MAPK 的磷酸化而诱导细胞凋亡	[23-25]
乳腺癌	OR2B6 可能是乳腺癌潜在生物标志物	因 OR2B6 缺乏活化配体,对受体作用路径目前尚未明确	[26]

3 嗅觉受体检测技术

PCR 及免疫组织化学法是目前临床上嗅觉受体的主要检测技术。因 PCR 技术具有较高的敏感性和特异性,其在嗅觉受体基因研究中应用广泛。Massberg 等^[13]利用 PCR 技术发现嗅觉受体 OR51E1 在前列腺癌组织中呈异常表达。此外, Giandomenico 等^[17]和 Morita 等^[19]采用 PCR 技术检测发现,OR51E1、OR7C1 在肺癌、结肠癌组织中均有异位表达。随着现代免疫组织化学技术的不断发展以及各种特异性抗体的出现,使部分肿瘤获得到了明确诊断。Wei 等^[21]采用免疫组织化学技术检测证实胰腺癌组织中嗅觉受体 OR2W3 呈高表达。免疫组织化学技术稳定、结果重复性也较佳,随着嗅觉受体在肿瘤中的应用进展,免疫组织化学技术可能成为嗅觉受体主要检测技术之一。

4 小结及展望

嗅觉受体不仅在嗅觉神经元中诱导嗅觉感知,而且在非嗅觉组织中,尤其在肿瘤发生、发展中也发挥着多样化的功能。随着肿瘤研究的深入和临床诊疗手段的不断进步,肿瘤患者的五年生存率有了一定提升,但大部分患者的预后仍欠佳,这对肿瘤的精准诊断和治疗提出了更高的要求。嗅觉基因研究阐明了部分肿瘤的发生、发展机制,为肿瘤的靶向治疗提供了依据。尽管目前的研究表明,嗅觉受体基因在白血病、肝癌、肺癌、乳腺癌等肿瘤中起着重要的作用,但确切的机制尚不明确。此外,相较于庞大的嗅觉受体基因家族,目前的研究尚不够深入,其作用机制仍需进一步探索,如缺少高质量嗅觉受体异位表达谱、大部分嗅觉受体在肿瘤中的作用机制不清楚、未筛选出不同类型肿瘤中的特异性嗅觉受体、不同分期肿瘤患者体内嗅觉受体表达特征未明等,这将为肿瘤的精准诊断和靶向治疗提供理论依据。

5 参考文献

- [1] Spehr M, Schwane K, Riffell JA, et al. Odorant receptors and olfactory-like signaling mechanisms in mammalian sperm[J]. Mol Cell Endocrinol, 2006, 250(1-2): 128-136.
- [2] Griffin CA, Kafadar KA, Pavlath GK. MOR23 promotes muscle regeneration and regulates cell adhesion and migration[J]. Dev Cell, 2009, 17(5): 649-661.
- [3] Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(11): 4410-4415.
- [4] Jovancevic N, Wunderlich KA, Haering C, et al. Deep sequencing of the human retinae reveals the expression of odorant receptors[J]. Front Cell Neurosci, 2017, 24(11): 3.
- [5] Ranzani M, Iyer V, Ibarra-Soria X, et al. Revisiting olfactory receptors as putative drivers of cancer[J]. Wellcome Open Res, 2017, 10(2): 9.
- [6] Glusman G, Yanai I, Rubin I, et al. The complete human olfactory subgenome[J]. Genome Res, 2001, 11(5): 685-702.
- [7] Niimura Y, Nei M. Evolutionary dynamics of olfactory and other chemosensory receptor genes in vertebrates[J]. J Hum Genet, 2006, 51(6): 505-517.
- [8] Niimura Y, Nei M. Evolution of olfactory receptor genes in the human genome[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(21): 12235-12240.
- [9] Baker NL, Miller KA, Newgreen DF, et al. Olfr603, an orphan olfactory receptor, is expressed in multiple specific embryonic tissues[J]. Gene Expr Patterns, 2015, 19(1-2): 30-35.
- [10] Drutel G, Arrang JM, Diaz J, et al. Cloning of OL1, a putative olfactory receptor and its expression in the developing rat heart[J]. Receptors Channels, 1995, 3(1): 33-40.

- [11] Parmentier M, Libert F, Schurmans S, *et al.* Expression of members of the putative olfactory receptor gene family in mammalian germ cells[J]. *Nature*, 1992, 355(6359): 453-455.
- [12] Kang N, Bahk YY, Lee N, *et al.* Olfactory receptor Olfr544 responding to azelaic acid regulates glucagon secretion in alpha-cells of mouse pancreatic islets[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(3): 616-621.
- [13] Massberg D, Jovancevic N, Offermann A, *et al.* The activation of OR51E1 causes growth suppression of human prostate cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(30): 48231-48249.
- [14] Sanz G, Leray I, Grebert D, *et al.* Structurally related odorant ligands of the olfactory receptor OR51E2 differentially promote metastasis emergence and tumor growth [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 4330-4341.
- [15] Rodriguez M, Luo W, Weng J, *et al.* PSGR promotes prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer xenograft growth through NF-kappaB[J]. *Oncogenesis*, 2014, 11(3): e114.
- [16] Guo X, Yang Z, Zhi Q, *et al.* Long noncoding RNA OR3A4 promotes metastasis and tumorigenicity in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 30276-30294.
- [17] Giandomenico V, Cui T, Grimelius L, *et al.* Olfactory receptor 51E1 as a novel target for diagnosis in somatostatin receptor-negative lung carcinoids[J]. *J Mol Endocrinol*, 2013, 51(3): 277-286.
- [18] Kalbe B, Schulz VM, Schlimm M, *et al.* Helional-induced activation of human olfactory receptor 2J3 promotes apoptosis and inhibits proliferation in a non-small-cell lung cancer cell line[J]. *Eur J Cell Biol*, 2017, 96(1): 34-46.
- [19] Morita R, Hirohashi Y, Torigoe T, *et al.* Olfactory receptor family 7 subfamily C member 1 is a novel marker of colon cancer-initiating cells and is a potent target of immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(13): 3298-3309.
- [20] Massberg D, Simon A, Haussinger D, *et al.* Monoterpene (-)-citronellal affects hepatocarcinoma cell signaling via an olfactory receptor[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 15(566): 100-109.
- [21] Wei P, Tang H, Li D. Insights into pancreatic cancer etiology from pathway analysis of genome-wide association study data[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46887.
- [22] 石程剑, 赵炎, 王敏, 等. OR2W3 在人胰腺癌中的表达及临床意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2018, 26(20): 1229-1233.
- [23] Manteniotis S, Wojcik S, Brauhoff P, *et al.* Functional characterization of the ectopically expressed olfactory receptor 2AT4 in human myelogenous leukemia [J]. *Cell Death Discov*, 2016, 25(2): 15070.
- [24] Manteniotis S, Wojcik S, Gothert JR, *et al.* Deorphanization and characterization of the ectopically expressed olfactory receptor OR51B5 in myelogenous leukemia cells [J]. *Cell Death Discov*, 2016, 9(2): 16010.
- [25] Jung H, Chae YC, Kim JY, *et al.* Regulatory role of G9a and LSD1 in the transcription of olfactory receptors during leukaemia cell differentiation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(7): 46182.
- [26] Weber L, Massberg D, Becker C, *et al.* Olfactory receptors as biomarkers in human breast carcinoma tissues[J]. *Front Oncol*, 2018, 15(8): 33.

(收稿日期:2020-03-13)

(本文编辑:许晓蒙)