

本文引文格式:王静,龙喜带.嗅觉受体家族 13 亚家族 C 成员 2 在肝细胞癌中的表达及临床病理意义[J].右江民族医学院学报,2023,45(1):51-56.

【论著与临床报道】

嗅觉受体家族 13 亚家族 C 成员 2 在肝细胞癌中的表达及临床病理意义

王静^{1,2},龙喜带^{1,2}

- 右江民族医学院附属医院临床病理诊断与研究中心,广西 百色 533000;
- 广西肝胆疾病分子病理学重点实验室,广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨嗅觉受体家族 13 亚家族 C 成员 2(olfactory receptor family 13 subfamily C member 2,OR13C2)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)中的表达及临床病理意义。方法 收集 2017 年 8 月至 2022 年 3 月于右江民族医学院附属医院进行手术切除治疗的 HCC 患者为研究对象,取石蜡包埋的癌组织及癌旁非癌肝组织适量,采用免疫组化染色 EnVision 二步法检测 OR13C2 在上述组织中的表达情况,通过 Logistic 回归模型分析 OR13C2 的表达与 HCC 组织学分级、癌旁肝纤维化等临床病理特征的相关性。结果 OR13C2 在 HCC 癌组织中的表达明显低于癌旁肝组织,差异具有统计学意义($P < 0.05$);HCC 肿瘤组织中 OR13C2 的表达与 HCC 组织学分级差异有统计学意义($P < 0.05$),HCC 中 OR13C2 的表达与 HCC 的组织学分级呈负相关($r = -0.213, P < 0.05$),OR13C2 表达下调为肿瘤去分化风险因子(风险值为 3.914, $P < 0.05$);OR13C2 在癌组织中的表达与 HCC 的发病年龄、性别、包膜侵犯、临床分期、乙型肝炎病毒感染、术前血清甲胎蛋白及微血管侵犯以及癌组织中 Glypican-3、Arginase-1 表达的差异均无统计学意义($P > 0.05$),OR13C2 在癌旁肝组织中的表达与肝纤维化分期、慢性肝炎分级差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 HCC 癌组织中 OR13C2 表达水平下调,这种下调与肿瘤的组织学分级负相关,是一个肿瘤去分化的风险因子。这些结果提示 OR13C2 表达失调在 HCC 发生中可能起一定的促进作用。

关键词:癌,肝细胞;嗅觉受体家族 13 亚家族 C 成员 2;肿瘤分化

中图分类号:R730.261 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2023)01-0051-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.01.009

Expression and clinicopathological significance of olfactory receptor family 13 subfamily C member 2 in hepatocellular carcinoma

Wang Jing^{1,2}, Long Xidai^{1,2}

- Center for Clinicopathological Diagnosis and Research, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
- Guangxi Key Laboratory of Molecular Pathology of Hepatobiliary Diseases, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinicopathological significance of olfactory recep-

基金项目:国家自然科学基金项目(81860489);广西科技计划项目(AD19245174);广西医学高层次人才学科带头人培养计划项目(桂卫科教发[2020]15号)

第一作者简介:王静(1991-),女,在读硕士研究生,研究方向:肝癌基础与临床研究,E-mail:424600399@qq.com

通讯作者简介:龙喜带(1973-),男,博士,教授,主任医师,博士、硕士研究生导师,研究方向:肝癌基础与临床研究,E-mail:sj-tulongxd@263.net,E-mail:sjtlongxd@ymun.edu.cn

tor family 13 subfamily C member 2 (OR13C2) in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** This study collected HCC patients as the study subjects. These patients underwent surgical resection in The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities from August 2017 to March 2022. An appropriate amount of paraffin-embedded cancer tissues and adjacent non-cancerous liver tissues were collected. The expression of OR13C2 in the above tissues was detected by the two-step method of immunohistochemical staining. Logistic regression model was used to analyze the correlation of OR13C2 expression with HCC histological grade, para-cancer liver fibrosis and other clinicopathological features. **Results** The expression of OR13C2 in HCC tissues was significantly lower than that in para-cancer liver tissues, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The OR13C2 expression of HCC tissues was related to HCC histological grades ($P < 0.05$) and OR13C2 expression in HCC was negatively correlated with HCC histological grades ($r = -0.213, P < 0.05$). Down-regulated expression of OR13C2 was a risk factor for tumor differentiation (the risk value was 3.914, $P < 0.05$). The expression of OR13C2 in cancer tissues was not related to the age, sex, capsule invasion, clinical stage, hepatitis B virus infection, preoperative serum alpha-fetoprotein and microvascular invasion, and the expression of Glypican-3 and Arginase-1 in cancer tissues of HCC patients ($P > 0.05$). There was no significant difference in the OR13C2 expression in paracancer liver tissues of different hepatic fibrosis stages and chronic hepatitis grades ($P > 0.05$). **Conclusion** The expression of OR13C2 is down-regulated in HCC tissues, which is negatively correlated with tumor histological grades as a risk factor for tumor dedifferentiation. These results suggest that the dysregulation of OR13C2 expression may play a role in promoting the development of HCC.

Key words: cancer, hepatocyte; olfactory receptor family 13 subfamily C member 2; tumor differentiation

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 依然是全球常见的恶性肿瘤之一^[1]。因早期发病隐匿,肝癌晚期患者对临床上使用的大多数药物表现出耐药现象^[2],疗效差,病情进展快。虽然分子生物学研究相继发现了与肝癌发生发展的相关基因及相关靶向药物^[3],但肝癌的高度异质性给临床诊疗带来巨大的阻碍,因为不同患者或是同一患者的肝癌组织内部,其分子特性亦可不同^[4]。在肝癌的诊断与治疗中,需要解决的困难还很多,早期肝癌的诊断率低、复发率转移率高、死亡率高、5 年生存率低等都是肝癌诊疗工作需要去解决的问题^[5-6]。嗅觉受体家族 13 亚家族 C 成员 2 (olfactory receptor family 13 subfamily C member 2, OR13C2) 属于嗅觉受体 (ORs) 家族的一员,位于人类 9 号染色体^[7]。其编码的蛋白是 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 超家族的成员,具有 7 次跨膜结构域^[8],能够与相应配体进行特异性结合,即而引起细胞内信号传递的膜蛋白^[9]。该受体具有特征性的延伸的第三细胞 12 外环,是通过插入 6 个氨基酸而延伸的,由 18 个氨基酸残基组成,这种结构特性的功能相关性目前尚不清楚^[10]。该蛋白由单个编码外显子基因产生,定位于细胞膜,具有 G 蛋白偶联受体活性以及参与 G 蛋白偶联受体信号通路。广泛表达除了鼻腔外的全身其他部位,包括肝脏^[11]。在肿瘤组织和细胞中,能检测到 ORs 表达,通过相应的机制影响癌细胞的增殖、转移

和凋亡等^[12-13],说明了非嗅觉组织中表达的嗅受体在体内发挥重要的生理作用。而这些研究均涉及了肿瘤中嗅觉受体介导的信号途径,可以在其激活后调节肿瘤细胞的增殖、凋亡和分化,为肿瘤的治疗提供了新的选择。本研究通过检测 HCC 中 OR13C2 的表达水平,结合患者的临床资料进行分析,初步探讨 OR13C2 在 HCC 的表达情况及其与 HCC 临床病理特征的关系,为深入探讨 OR13C2 对 HCC 发生发展的影响及其可能的分子机制奠定前期基础。

1 资料与方法

1.1 病理资料 收集 2017 年 8 月至 2022 年 3 月于右江民族医学院附属医院手术切除并经病理检查明确诊断为 HCC 的病例 98 例,每例均含有癌组织及癌旁组织,复阅病理切片,查阅患者病历、辅助检查等临床资料。设肝癌组织为观察组,癌旁肝组织为对照组。患者年龄 30~78 岁,平均年龄 50.1 岁;≤50 岁 51 例,>50 岁 47 例。男性 85 例,女性 13 例,男女之比为 6.54:1。病理组织学分级依据 Edmondson 4 级分法,如表 1 所示。MVI 分级分为 M0、M1、M2 3 个等级,M0 即为无微血管侵犯。有乙型肝炎病毒感染者 83 例;术前血清甲胎蛋白>9 ng/mL 为阳性。慢性肝炎分级及纤维化分期标准如表 2(参考 Scheuer 评分系统)。根据国际癌症控制联盟 (UICC)/美国癌症联合委员会 (AJCC) 的肿瘤分期系统(第 8 版)对肿瘤进行

分期, T 分期 T1 期 57 例、T2 期 33 例、T3 期 7 例、T4 期 1 例。纳入病例的临床信息及数据来自病理报告及临床病历。病例纳入标准:①完整的临床数据和病理

资料;②所有患者的标本均为手术切除标本;③所有患者除 HCC 外无其他肿瘤;④术前未经手术以外的其他治疗。

表 1 《Edmondson-Steiner》肝细胞癌组织学分级

分级	分级标准
I 级	类似或稍微小于正常肝细胞, 细小梁状排列, 细胞大小及形态较一致, 核/质比接近正常
II 级	与正常肝细胞相似, 但核体积增大及核染色质增多, 胞浆丰富嗜酸性; 常出现围绕毛细胆管形成的假腺样结构, 腔内含有胆汁; 或腔内含蛋白性渗出液
III 级	癌细胞核体积增大及核染色质增多的程度大于 II 级, 细胞核占据细胞较大部分, 常见瘤巨细胞, 癌细胞不规则呈梁状排列
IV 级	可出现梭形细胞, 胞浆少, 细胞核深染, 核占据细胞的绝大部分, 核形状及不规则, 细胞黏附性差, 排列松散, 无梁状结构

表 2 慢性肝炎分级及纤维化分期

分级	汇管区周围炎症 (即肝细胞界板性肝炎)	肝细胞坏死 和肝小叶炎症	分期	纤维化程度
0	无	无	0	无
1	轻微炎症, 肝细胞界板轻微破坏	轻微炎症, 无肝细胞坏死	1	汇管区扩大, 轻度纤维化
2	汇管区轻度炎症, 炎症累及部分汇管区, 肝细胞界板局部破坏(<50%)	单个或局灶肝细胞坏死	2	汇管区及其周围中度纤维化, 无汇管区-汇管区桥接间隔形成
3	汇管区中度炎症, 炎症累及所有汇管区, 肝细胞界板局部破坏(>50%)	多灶肝细胞坏死	3	汇管区-汇管区桥接间隔形成, 但无汇管区-中央静脉之间桥接纤维化
4	汇管区重度炎症, 肝细胞界板几乎全部破坏	肝细胞桥接坏死	4	汇管区-汇管区之间、汇管区-中央静脉之间桥接纤维化, 纤维间隔形成(肝硬化)

1.2 试剂与方法 所有标本经 4% 中性福尔马林充分固定, 然后脱水、浸蜡、石蜡包埋、切片、脱蜡, 分别进行 HE 染色、EnVision 法免疫组织化学染色, OR13C2 抗体购自上海威奥生物科技有限公司。常规 HE 染色步骤: (1) 切片, 选定好的肝细胞癌患者的蜡块组织, 标记好的常规载玻片载片, 每个蜡块对应一张载玻片, 置于恒温烤片机中 35~55 min (温度设置至 65~70 °C); (2) 染色, 将烘烤完成的载玻片放入自动染色机中进行 HE 自动化染色; (3) 封片。免疫组化染色步骤: ①切片, 选定肝细胞癌患者的蜡块组织, 用标记好的防脱载玻片载片, 每个蜡块对应一张载玻片, 后置于恒温烤片机烤片 (条件同 HE); ②脱蜡、水化, 使用二甲苯脱蜡、酒精水化后蒸馏水浸泡待用; ③抗原修复, 使用高压抗原修复法; ④过氧化物酶阻断 10~15 min; ⑤血清封闭 10~15 min; ⑥滴加 1:40 的第一抗体稀释液, 在并 37 °C 恒温箱中孵育 1 h; ⑦滴加适量酶标羊抗小鼠/兔 IgG 聚合物, 在室温下孵育 15 min; ⑧显色, 现配现用 DAB 显色剂; ⑨复染; ⑩脱水、透明、封片。以上均在制片完成后于显微镜下观察、判读及图像采集。

1.3 OR13C2 阳性定位及评分标准 OR13C2 于癌旁

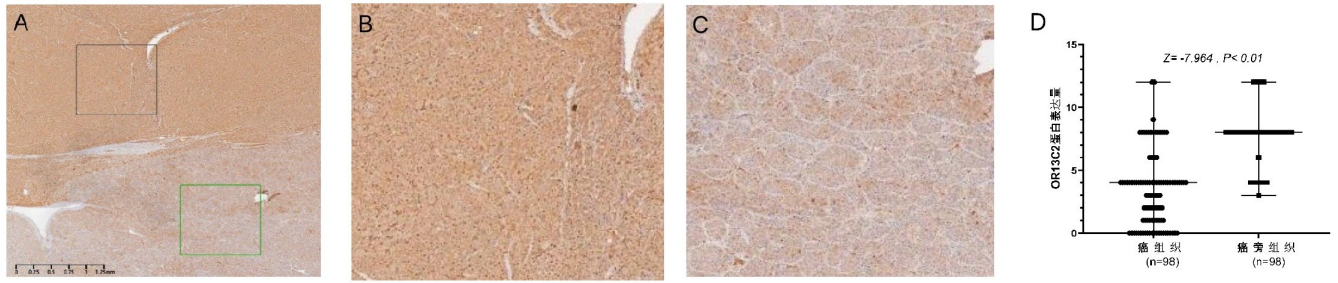
肝组织阳性表达部位为细胞核/细胞质 (低表达时, 表达部位仅为细胞质), 癌组织阳性表达部位为细胞质 (高表达时, 表达部位为细胞核/细胞质)。细胞染色强度计分为 4 级: 0 分为无着色, 1 分淡黄色, 2 分棕黄色, 3 分棕褐色。细胞染色数目计分为 5 级: 阳性细胞数 <5% 为 0 分, 5%~25% 为 1 分, 26%~50% 为 2 分, 51%~75% 为 3 分, >75% 为 4 分, 染色强度与染色数目得分相乘即为 OR13C2 在组织中的表达水平。

1.4 统计学方法 所用数据分析均通过 SPSS 26.0 软件来完成, 使用 GraphPad Prism 9 软件制图, 组间差异的比较采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法或 Wilcoxon 配对样本秩和检验等方法来完成, 采用 Spearman 等级相关法分析 OR13C2 表达与肿瘤组织学分级的关系, 使用 Logistic 回归分析模型来评估 OR13C2 表达对 HCC 肿瘤去分化的具体影响价值, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OR13C2 在癌组织及癌旁肝组织中的表达 OR13C2 在癌组织中表达水平要低于癌旁组织, 代表性的免疫组织染色图显示了这种差异 (见图 1A~图

1C), 表达的中位数分别为 4 分和 8 分(见图 1D), 这种不同组织间的表达差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见图 1D。



注:图 A 为代表性免疫组织化学图;图中黑色框中的放大图见图 B,为 OR13C2 在癌旁组织中的表达情况;而绿色框中的放大图见图 C,为 OR13C2 在癌组织中的表达情况;图 D 为 OR13C2 在所有样本中表达量的散点图。

图 1 HCC 癌组织与癌旁组织中的 OR13C2 表达情况

2.2 OR13C2 在 HCC 癌组织中的表达与肿瘤临床病理特征的关系 将 HCC 癌组织中 OR13C2 表达情况分为高表达(表达量 > 4 分)和低表达(表达量 ≤ 4 分)2 个组,结果显示该蛋白不同表达水平在 HCC 患者的发病年龄、性别、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染、术前血清甲胎蛋白、肿瘤包膜侵犯、微血管侵犯、临床分期、癌组织中 Glypican-3 及 Arginase-1 表达等临床病理特征中的分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 3。但是,HCC 癌组织中 OR13C2 的不同表达水平在肿瘤组织学分级中的分布差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。癌组织中 OR13C2 的表达与 HCC 组织学分级为负相关,相关系数 ($r =$

$-0.213, P < 0.05$),提示 OR13C2 表达水平降低,肿瘤组织学分级则越高,而分化程度则越低。与癌组织中 OR13C2 高表达者相比,癌组织中 OR13C2 低表达者的肿瘤去分化风险增加约 3 倍 (OR 为 3.914, $95\% CI : 1.118 \sim 13.707, P$ 值为 0.033)。具有完整的生存随访资料患者共 49 例,其中癌组织中 OR13C2 高表达者 9 例,低表达者 40 例。在随访期内,在 OR13C2 高表达者中无死亡事故发生,而低表达者有 5 例死亡事故发生,这些结果提示 OR13C2 表达水平的降低可能促使患者发生死亡事故,但 Kaplan-Meier 生存模型及 Cox 回顾生存模型分析均无统计学意义。

表 3 癌组织中 OR13C2 的表达与 98 例肝细胞癌临床病理特征的关系

临床病理参数	n	OR13C2 表达水平		χ^2	P
		低	高		
年龄/岁				0.499	0.480
≤ 50	51(52.00)	42(53.85)	9(45.00)		
> 50	47(48.00)	36(46.15)	11(55.00)		
性别				0.013	0.910 ^a
男	85(86.73)	67(85.90)	18(90.00)		
女	13(13.27)	11(14.10)	2(10.00)		
乙型肝炎病毒感染				0.000	1.000 ^a
有	83(84.69)	66(84.62)	17(85.00)		
无	15(15.31)	12(15.38)	3(15.00)		
Glypican-3				0.045	0.832 ^a
阳性	79(84.04)	63(85.14)	16(80.00)		
阴性	15(15.96)	11(14.86)	4(20.00)		
Arginase-1				0.000	1.000 ^a
阳性	70(90.91)	54(91.53)	16(88.89)		
阴性	7(9.09)	5(8.47)	2(11.11)		

表 3(续) 癌组织中 OR13C2 的表达与 98 例肝细胞癌临床病理特征的关系

临床病理参数	n	OR13C2 表达水平		χ^2	P
		低	高		
包膜侵犯				—	1.000 ^b
有	4(4.08)	3(3.85)	1(5.00)		
无	94(95.92)	75(96.15)	19(95.00)		
微血管侵犯(MVI)				0.669	0.413
有	32(32.65)	27(34.62)	5(25.00)		
无	66(67.35)	51(65.38)	15(75.00)		
门静脉血栓				0.000	1.000 ^a
有	8(8.16)	6(7.69)	2(10.00)		
无	90(91.84)	72(92.31)	18(90.00)		
术前血清甲胎蛋白				0.319	0.572 ^a
阴性	18(20.22)	13(18.31)	5(27.78)		
阳性	71(79.78)	58(81.69)	13(72.22)		
组织学分级				4.428	0.035
I+II	53(54.08)	38(48.72)	15(75.00)		
III+IV	45(45.92)	40(51.28)	5(25.00)		
临床分期				0.160	0.923 ^b
T1	57(58.16)	46(58.97)	11(55.00)		
T2	33(33.67)	26(33.33)	7(35.00)		
T3+T4	8(8.16)	6(7.69)	2(10.00)		

注:①表内计数资料数据用[n(%)]表示;②表中 Glypican-3、Arginase-1 以及术前血清甲胎蛋白患者未检测例数分别为 4、21 和 9;③a 表示采用连续校正 χ^2 检验,b 表示采用 Fisher 的精确检验(双侧)。

2.3 OR13C2 在 HCC 癌旁组织中的表达与肝损伤的关系 通过癌旁组织中的慢性肝炎与纤维化程度类评估肝损伤,结果显示癌旁组织中 OR13C2 表达水平与

慢性肝炎分级及肝纤维化分期等肝损伤指标无统计学意义上的关联性,见表 4。

表 4 癌旁肝组织 OR13C2 的表达与 98 例癌旁肝组织慢性肝炎及肝纤维化的关系

肝损伤参数	n	OR13C2 表达水平		χ^2	P
		低	高		
慢性肝炎分级				3.305	0.192
1+2	31(31.63)	4(20.00)	27(34.62)		
3	60(61.22)	13(65.00)	47(60.26)		
4	7(7.14)	3(15.00)	4(5.12)		
纤维化分期				4.190	0.123
1+2	16(16.33)	5(25.00)	11(14.10)		
3	38(38.78)	10(50.00)	28(35.90)		
4	44(44.90)	5(25.00)	39(50.00)		

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

3 讨论

HCC 是全球癌症相关死亡的常见原因之一,其特征是肿瘤侵袭性强,对常规化学疗法的不敏感,死亡率高,其预后受到多因素的影响^[14]。经根治性切除术后 HCC 肝外复发率仍然较高^[15]。在人体环境中免疫系统对 HCC 进行识别,在免疫细胞和免疫抑制细胞间的相互作用与调节下形成一个新的免疫抑制的微环境,使免疫系统丧失了对 HCC 产生正常的免疫应答,进而使其产生免疫逃逸及相关进展^[16]。因此,明确

HCC 发生发展的相关分子机制可能有望为临床诊疗提供新思路。

本研究依据 Edmondson 4 级分法按肿瘤分化程度从好到差分为 I、II、III、IV 级,肿瘤分化是指肿瘤组织在细胞形态和组织结构上与相应正常组织的相似程度,高分化意味着肿瘤组织的细胞形态和组织结构和正常组织相似,而低分化意味着肿瘤组织的细胞形态和组织结构均偏离正常组织,表现为更原始,所以低分化的肿瘤通常生长或扩散更快,其侵袭的本领越强。

本研究使用免疫组化染色 EnVision 二步法检测 HCC 中癌组织和癌旁组织的表达差异,结果表明 OR13C2 在肝细胞癌组织中的表达明显低于癌旁肝组织,其差异具有统计学意义,提示 OR13C2 表达失调可能在 HCC 发生进程中起一定作用。有意思的发现是 HCC 癌组织中的 OR13C2 表达水平与肿瘤的组织学分级是负相关的关系,这种 OR13C2 表达下调是一种 HCC 肿瘤细胞去分化的风险指标,该发现表明 OR13C2 表达水平在肿瘤去分化演进中能起作用,但其具体机制有待进一步研究。

有研究表明,除了肿瘤分化程度,门静脉血栓的有无、肿瘤 TNM 分期均为肝细胞癌术后复发的影响因素^[17],肿瘤的复发意味着患者预后不良。具有门静脉血栓的患者相对无门静脉血栓的患者,其发生肿瘤转移的几率更大,意味着术后复发的可能性更多大,继而影响其预后,于此研究中,门静脉血栓的有无和 OR13C2 在肝癌组织中的高低表达亦无相关性。同样,肿瘤 TNM 分期与 OR13C2 在肝癌组织中的高低表达差异无统计学意义。考虑到此次纳入研究的病例中,门静脉血栓的病例数过少、肿瘤 TNM 分期各期的分布并不均匀的因素可能给统计分析带来一定误差,未来可通过增加样本量来减少统计学上的误差,以进一步分析肿瘤 TNM 分期、有无门静脉血栓与 OR13C2 在肝癌组织的高低表达的相关性。此外,本研究通过生存随访分析发现在 HCC 癌组织中 OR13C2 低表达的 HCC 患者中,具有一定比例的死亡事故发生,而高表达者并没有见到该现象,但该新发现并没有统计学意义。

总之,本次研究结果表明 OR13C2 表达失调在 HCC 发生和肿瘤去分化演变进程中可能起到一定的作用,但本研究是基于临床病理样本分析所获得,而且研究样本数量较少、生存随访时间较短等原因,本次研究未能明确 OR13C2 表达是否统计学意义的影响 HCC 预后。因此,收集更多的样本、进行更长的生存随访与开展功能机制分析相结合的研究是本研究后续有待解决的问题。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] LLOVET J M, MONTAL R, SIA D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(10): 599-616.
- [3] 赵海潮, 郭舜, 任崇仁, 等. 肝癌患者肿瘤免疫微环境变化及相关机制 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2019, 25(4): 259-

263.

- [4] XUE R D, LI R Y, GUO H, et al. Variable intra-tumor genomic heterogeneity of multiple lesions in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): 998-1008.
- [5] ZHOU M G, WANG H D, ZENG X Y, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [6] ZENG H M, CHEN W Q, ZHENG R S, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555-e567.
- [7] HOPPE R, BREER H, STROTMANN J. Organization and evolutionary relatedness of OR37 olfactory receptor genes in mouse and human [J]. *Genomics*, 2003, 82(3): 355-364.
- [8] MALNIC B, GODFREY P A, BUCK L B. The human olfactory receptor gene family [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(8): 2584-2589.
- [9] BEHRENS M, BRIAND L, DE MARCH C A, et al. Structure-function relationships of olfactory and taste receptors [J]. *Chem Senses*, 2018, 43(2): 81-87.
- [10] KUBICK S, STROTMANN J, ANDREINI I, et al. Subfamily of olfactory receptors characterized by unique structural features and expression patterns [J]. *J Neurochem*, 1997, 69(2): 465-475.
- [11] FLEGEL C, MANTENIOTIS S, OSTHOLD S, et al. Expression profile of ectopic olfactory receptors determined by deep sequencing [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55368.
- [12] WEBER L, AL-REFAE K, EBBERT J, et al. Activation of odorant receptor in colorectal cancer cells leads to inhibition of cell proliferation and apoptosis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0172491.
- [13] KALBE B, SCHULZ V M, 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.
- [14] 梁寻杰, 覃小珊, 黄赞松. 肝癌预后影响因素研究进展 [J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(5): 642-645.
- [15] KIM D W, TALATI C, KIM R. Hepatocellular carcinoma (HCC): beyond sorafenib-chemotherapy [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(2): 256-265.
- [16] 李彦南, 刘瑞宝. 肝癌介入与免疫联合治疗的机制与进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(14): 2658-2661.
- [17] 王清睿, 胡赤丁, 吴琳, 等. 原发性肝细胞癌切除术后复发的危险因素分析 [J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(7): 706-709.

收稿日期: 2022-11-03; 修回日期: 2022-12-15