



肠道中表达的嗅觉受体及其功能*

杨沛雯^{1,2)} 原梦梦^{1,3)} 周颖^{1,2)} 李鹏¹⁾ 齐桂红¹⁾ 杨颖¹⁾ 茅中一¹⁾
周梦莎^{1,2)} 毛小爽¹⁾ 谢剑平¹⁾ 杨伊楠^{1)**} 孙世豪^{1)**}

(¹⁾ 北京生命科技研究院, 北京 102209; (²⁾ 郑州烟草研究院, 郑州 450001; (³⁾ 郑州大学化学学院, 郑州 450001)

摘要 嗅觉受体 (olfactory receptors, ORs) 作为 G 蛋白偶联受体超家族中最大的亚群, 在鼻腔嗅觉上皮原位表达, 经气味分子激活后介导嗅觉感知, 此外, 嗅觉受体还在多种非嗅觉组织中异位表达, 参与多种局部与全身生理调控。肠道是营养物质摄入与消化吸收的核心场所, 拥有复杂的化学环境。肠道上的多种“化学感受器”共同作用构建起丰富的感应网络, 在体内发挥重要的生理功能。嗅觉受体广泛表达于肠道不同部位与各类肠道细胞中, 参与感知膳食成分、肠道菌群代谢产物及内源性小分子信号, 并激活特定的细胞信号通路, 调控肠道激素分泌、免疫稳态、代谢平衡及肿瘤细胞增殖等生理病理过程。因此肠道中的嗅觉受体可能成为连接气味分子与化学感应之间的桥梁, 加深对食物如何在分子水平影响肠道生理功能的理解。基于此, 本文梳理了肠道中嗅觉受体的表达特征与配体分类, 重点总结其在肠内分泌细胞中介导肠道激素分泌调控的分子机制, 及其在肠道炎症调节、稳态维持及肿瘤发生发展中的作用, 并探讨了通过解析膳食成分与特定嗅觉受体之间的配对关系, 靶向嗅觉受体在代谢性疾病、炎症性肠病及肿瘤干预中的潜在价值。

关键词 嗅觉受体, 肠道, 分子机制, 药物靶点

中图分类号 R322.9+4

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0322

CSTR: 32369.14.pibb.20250322

嗅觉系统是生物体感知环境化学信号的关键感应系统之一, 在识别食物、辨别天敌、社会交往等方面发挥着不可或缺的作用^[1]。鼻腔嗅上皮感觉神经元中的嗅觉受体 (olfactory receptors, ORs) 是嗅觉系统的重要组成部分, 也是嗅觉感知的开端。嗅觉受体经气味分子特异性激活后, 将化学信号转变为电信号传递到大脑形成嗅觉感知^[1-2]。随着研究的深入, 已经发现嗅觉受体不仅存在于嗅觉系统, 还广泛分布于多种非嗅觉组织中, 如肠道^[3]、肾^[4]、肺^[5]、胰腺^[6]及生殖系统^[7]等。这类分布于鼻外的“异位嗅觉受体”不仅突破了传统的嗅觉感知范畴, 还在多种生理和病理过程中发挥着重要作用^[1, 8]。

在众多非嗅觉组织中, 肠道因其重要的生理功能而备受关注。作为食物与机体之间的关键界面, 肠道不仅是食物消化吸收的主要场所, 更是维持全身稳态的生理屏障^[9]。研究显示, 肠道中的嗅觉受体可感知膳食营养成分与肠道菌群代谢产物^[3, 8], 动态调节肠道激素分泌^[10-11]、免疫稳态及

肿瘤发生发展^[12-13], 参与维持肠道与全身的生理平衡^[14-16]。

基于肠道在机体稳态维持中的重要作用, 本文总结了肠道中嗅觉受体的分布特征, 重点探讨其在肠道激素调节、炎症稳态和肿瘤调控中的功能, 旨在从嗅觉受体的角度加深对肠道化学感应网络的理解, 为靶向肠道嗅觉受体干预代谢性疾病、炎症性肠病等疾病提供潜在的理论参考。

1 ORs

1991 年, Buck 与 Axel^[17] 首次成功克隆并鉴定出 ORs 基因, 为嗅觉感知的分子机制研究奠定基础。ORs 属于 G 蛋白偶联受体 (G-protein-

* 国家自然科学基金 (22578008) 和北京生命科技研究院基金 (2024601QPID08, 2025600CC0210) 资助项目。

** 通讯联系人。

杨伊楠 Tel: 010-50853189, E-mail: yangyn@blsa.com.cn

孙世豪 Tel: 010-50853086, E-mail: sunsh@blsa.com.cn

收稿日期: 2025-07-09, 接受日期: 2026-01-16

coupled receptors, GPCRs) 超家族中规模最大的亚群, 具有典型的七次跨膜结构^[18]。虽然其跨膜结构高度保守, 但细胞外环及N端的高变异性使其具备广泛的配体识别能力, 为哺乳动物感知成千上万种化学气味提供分子基础。嗅觉感知依赖复杂的组合识别机制——单一OR可识别多种气味分子, 而同种气味分子可能激活不同的ORs^[19-20], 这一特性既构成嗅觉编码的基础, 也为后续深入解析配体特异性及其功能特性奠定了理论基础^[21]。

ORs功能的实现需经特定气味分子激活。当气味分子与对应的ORs结合后, 会活化与之偶联的G蛋白(G protein, G_{olf}), 进而激活腺苷酸环化酶III(adenylyl cyclaseIII, ACIII), 提高细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平, 升高的cAMP通过环核苷酸门控通道(cyclic nucleotide-gated cation channels, CNG)诱导 Ca^{2+} 内流, 使依赖 Ca^{2+} 的Cl⁻门控通道打开, 引起胞内Cl⁻外流, 导致细胞膜去极化, 形成动作电位, 将气味分子的化学信号转换为电信号, 传递至嗅球及更高级的神经中枢, 从而形成嗅觉^[22]。

人类基因组编码约800个ORs基因, 其中近50%具有功能活性^[23]。根据序列同源性比对, ORs大致分为I类和II类^[24]: I类受体最早在水生生物中发现, 可能参与识别水溶性的气味分子^[25]; II类受体主要用于识别挥发性气味^[25], 约占人类ORs的90%^[24]。

越来越多的证据表明, ORs在非嗅觉组织中的作用超越了气味识别, 尽管其配体及功能尚未完全阐明, 但现有研究已证实其参与免疫调节^[26]、代谢调控^[27]、细胞增殖与肿瘤发生^[1]等多种生理病理过程。这些非经典功能的研究拓展了ORs的生物学意义, 特别是在肠道等关键代谢器官中的作用, 逐渐成为该领域的新兴热点。

2 ORs的肠道表达特征

肠道是消化系统的核心器官, 由大肠和小肠组成, 主要负责营养物质的消化与吸收。大肠包括盲肠、结肠、直肠、阑尾和肛管; 小肠则由十二指肠、空肠和回肠构成^[28]。覆盖在肠腔表面的肠上皮由肠上皮吸收细胞、肠内分泌细胞、肠干细胞和帕内特(Paneth)细胞等多种细胞组成。肠上皮既是抵御感染的第一道防线^[29], 也是维持肠道结构与功能稳定的重要基础^[30]。作为机体与外界屏障, 肠上皮中存在复杂的化学感应网络, 参与调节

多种生理活动^[9]。研究显示, ORs在其中扮演着“化学信号感受器”的角色, 在肠道中大致呈现空间分布差异与细胞类型特异性(表1), 这一表达模式可能与配体识别、肠道生理调节及疾病发生密切相关。

2.1 肠道不同部位中ORs的表达

ORs在肠道中的表达总体呈现多样性与广泛性。一方面, 多种ORs在肠道同一部位中共同表达^[11, 31]。例如, 通过二代测序在人类结肠样本中鉴定出11个ORs(OR2A1/42、OR2A4/7、OR2L13、OR2W3、OR5K2、OR7A5、OR7C1、OR7D2、OR51B5、OR51E1、OR51E2)和32个ORs假基因^[32], 揭示了结肠中ORs谱系的复杂性。在大鼠十二指肠中多种ORs(如Olr50/Olr124/Olr1507/Olr1744等)的表达水平随饲喂状态而变动, 可能与食物感知或营养相关信号的转导相关^[33]。另一方面, 单一OR也可能分布于肠道的不同部位^[11, 31], 例如OR51E2在人体中广泛表达于十二指肠、空肠、回肠、结肠和直肠^[12]; 其小鼠同源物Olf78则主要分布于结肠和盲肠, 在小肠中表达水平较低^[34-35]; Olf544、Olf545、Olf43在小鼠小肠和结肠中均有表达^[11, 36]。Olf558在小鼠结肠中转录水平显著高于小肠^[3]; 而在猪体内, 其同源基因OR51E1在整个胃肠道(从胃到直肠)中均有表达^[37]。肠道中ORs的空间表达差异, 可能与局部化学感知、营养物质识别及肠道微生态调节等生理过程相关。

2.2 肠道内分泌细胞中功能性ORs的表达

肠内分泌细胞(enteroendocrine cells, EECs)是肠道中表达ORs的关键细胞类型, 包含L细胞、肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC细胞)等多种亚型。作为肠道的化学“哨兵”, EECs能够感知肠腔化学信号并分泌多种激素, 从而影响食物摄入与胃肠道的运动调节等生理过程^[9, 21]。研究发现, EECs中存在许多化学感受器^[9], 其中ORs可能与营养物质、代谢产物等信号的感知密切相关。

在人源EC细胞模型(BON细胞)中, 经反转录聚合酶链反应(reverse transcription PCR, RT-PCR)检测到hOR17-7/11、OR1G1、hOR17-210和OR73表达^[10], 表明EC细胞谱系可能具有多样化的ORs表达谱。进一步的分析显示, OR51E1在人类EC细胞中特异性高表达^[38], 其同源物Olf558也在小鼠EC细胞中检测到^[31]。相比之下, Olf78仅在小鼠EC细胞中呈低水平表达^[38], 在胃和小肠

组织中几乎不表达^[3, 21], 这一分布格局提示其在结肠特异性代谢感知中可能具有独特作用。在人源L样细胞系NCI-H716中检测到OR1A1、OR1G1与OR51E1表达^[36, 39]; 在小鼠类L细胞模型(GLUtag细胞)中, 还鉴定到Olf454表达^[11]。此外, 单细胞转录组数据表明, OR51E2在人类远端肠道类器官的EECs中表达相对较高, 并在多种EECs亚型中呈零星表达^[38]。ORs在不同类型EECs中呈现出特异性的表达与功能模式, 可能成为营养与代谢信号感知的重要分子前哨, 通过介导激素分泌和信号转导, 将外源食物成分与内源代谢物转化为调控宿主稳态的关键信号。

除EECs外, 部分研究发现ORs也在其他肠道细胞中表达。例如, 在人/大鼠结肠黏膜中检测到OR1G1转录本^[40]; 在结肠上皮细胞系(CCD-18Co)中检测到OR51E2与OR51E1表达^[13]。但 these 发现多来自组织或细胞层面的转录本检测, 在原位蛋白质验证及功能验证上较为缺乏。关于ORs在肠道干细胞、杯状细胞、帕内特细胞及其他上皮亚群细胞的相关研究仍十分有限, 亟待进一步探索。

2.3 肠道肿瘤中特异性ORs的表达

ORs在肠道正常组织与肿瘤相关组织或细胞中存在表达差异, 而这些差异基因可能成为癌症干预的潜在靶点。对小肠神经内分泌癌(SI-NEC)患者中的OR51E1编码序列进行分析, 发现该受体基因在不同疾病阶段均无突变, 且在微解剖获取的SI-NEC肿瘤细胞中OR51E1的表达水平显著高于邻近非肿瘤组织, 该受体可能具有生物标志物潜力^[41]。在HCT116结肠癌细胞系中, 经RT-PCR和免疫荧光染色分析, OR51B4在mRNA和蛋白质水平上呈现高表达^[42]。此外, OR7C1在结直肠癌起始细胞(colorectal cancer cancer-initiating cells, CRCCICs)中特异性表达, 并在CRC CICs的维持中发挥着重要作用^[43]。通过实时荧光定量PCR(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测进一步表明发现, OR51E2和OR51E1在多种结直肠癌细胞系(RKO、SW620、SW480、COLO 320、LS 174T、HT-29和SW403)中均有表达, 且结直肠癌细胞系中OR51E2的表达水平显著低于结肠上皮细胞^[13]。

Table 1 The expression and distribution of olfactory receptors in the intestinal tract of mammals and their ligands

表1 哺乳动物肠道中嗅觉受体的表达分布及其配体

研究对象	类别	嗅觉受体	种属	配体	检测技术
肠道组织	空肠、回肠、十二指肠、盲肠	OR51E2 ^[3, 12]	人	短链脂肪酸(乙酸, 丙酸) ^[44, 45] , 雄激素 ^[46] , β 紫罗兰酮 ^[47]	RT-PCR
		OR2A1/42 ^[32]	人	/	
		OR2A4/7 ^[32]	人	水杨酸环己酯 ^[48]	
		OR2L13 ^[32]	人	香兰素, 没药, 乳香, (-) / (+) 香芹酮, 辛酸乙酯 ^[49]	
		OR2W3 ^[32]	人	橙花醇 ^[50]	
		OR5K2 ^[32]	人	/	
		OR7A5 ^[32]	人	4-(4-甲基-3-戊烯基)环己基-3-烯-1-羧(Myrac) ^[51]	
		OR7C1 ^[32]	人	雄二烯酮(Androstadienone) ^[52]	RNA测序
		OR7D2 ^[32]	人	/	
		OR51B5 ^[32]	人	异壬醇 ^[48]	
肠道组织	结肠	OR51E1 ^[32]	人	中链脂肪酸(壬酸、癸酸等) ^[39, 53]	
		OR51E2 ^[32]	人	短链脂肪酸(乙酸, 丙酸) ^[44, 45] , 雄激素 ^[46] , β 紫罗兰酮 ^[38, 54]	

续表

研究对象	类别	嗅觉受体	种属	配体	检测技术
结肠		Olf43 ^[36] 、Olf78 ^[12, 35] 、Olf558 ^[31] 、Olf544 ^[11] 、Olf545 ^[11]	小鼠	香叶醇 ^[36] 、短链脂肪酸 ^[12, 35] 异戊酸 ^[31] 、壬二酸 ^[11] 、/	qRT-PCR、RT-PCR、RNA测序、原位杂交技术 (ISH)
小肠		Olf43 ^[36] 、Olf78 ^[12, 35] 、Olf544 ^[11] 、Olf545 ^[11]	小鼠	香叶醇 ^[36] 、短链脂肪酸 ^[12, 35] 、壬二酸 ^[11] 、/	qRT-PCR、RT-PCR
盲肠		Olf78 ^[11, 35]	小鼠	短链脂肪酸 ^[11, 35]	RT-PCR
十二指肠		Olr50、Olr124、Olr1507、Olr1744 ^[33]	大鼠	/	qRT-PCR
肠上皮细胞		OR1G1 ^[40]	人/大鼠	百里香酚 ^[40]	RT-PCR
结肠上皮细胞 (CCD-18Co)		OR51E2 ^[13] 、OR51E1 ^[13]	人	β紫罗兰酮 ^[13] 、中链脂肪酸 ^[39, 53]	qRT-PCR
肠道 EC 细胞		Olf78 ^[3, 34, 38]	小鼠	短链脂肪酸 (丙酸) ^[3, 34, 38]	RT-PCR、qRT-PCR、原位杂交技术 (ISH)、免疫荧光染色、RNA测序
		Olf558 ^[31]	小鼠	异戊酸 ^[31]	RNA测序
		OR51E1 ^[38]	人	中链脂肪酸 ^[39, 53]	单细胞RNA测序
		OR73 (OR174-9) ^[10]	人	丁香酚、异丁香酚 ^[10]	
		hOR17-7/11 (OR1A1) ^[10]	人	香叶醇、对叔丁基苯丙醛、新洋茉莉醛 ^[10]	RT-PCR
肠道 L 细胞		OR1G1 ^[10]	人	百里香酚、β紫罗兰酮、乙酸异戊酯、苯乙酮 ^[10]	
		hOR17-210 (OR1E3) ^[10]	人	苯乙酮 ^[10]	
		OR51E1 ^[39]	人	壬酸 ^[39]	免疫荧光染色、RT-PCR
		OR1A1、OR1G1 ^[36]	人	香叶醇、香茅醛 ^[36]	qRT-PCR
小肠神经内分泌癌 (SI-NEC)		Olf78 ^[3, 34-35]	小鼠	短链脂肪酸 ^[3] 乙酸、丙酸 ^[34-35]	qRT-PCR, RNA测序
		Olf544 ^[11]	小鼠	壬二酸 ^[11]	RT-PCR, qRT-PCR, WB
		OR51E1 ^[41]	人	中链脂肪酸 ^[39, 53]	qRT-PCR、免疫荧光染色
结肠癌起始细胞 (CRC CICs)		OR7C1 ^[43]	人	雄二烯酮 (Androstadienone) ^[52]	RT-PCR、免疫组织化学染色、WB、qRT-PCR
结肠癌细胞 (HCT116)		OR51B4 ^[42]	人	Troenan ^[42]	RNA测序、RT-PCR、免疫荧光染色
结肠腺癌细胞 (RKO)、结肠腺癌细胞 (SW620)、结肠腺癌细胞 (SW480)、结肠腺癌细胞 (COLO 320)、结肠腺癌细胞 (LS 174T)、结肠腺癌细胞 (HT-29)、结肠癌细胞 (SW403)		OR51E2 ^[13] 、OR51E1 ^[13]	人	β紫罗兰酮 ^[13] 、中链脂肪酸 ^[39, 53]	qRT-PCR、WB、免疫荧光染色

CRC CICs: 结直肠癌起始细胞 (colorectal cancer cancer-initiating cells); EC: 肠嗜铬细胞 (enterochromaffin cell); ISH: 原位杂交技术 (*in situ* hybridization); qRT-PCR: 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 (quantitative real-time reverse transcription-polymerase chain reaction); RNA: 核糖核酸 (ribonucleic acid); RT-PCR: 逆转录聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction); SI-NEC: 小肠神经内分泌癌 (small intestine neuroendocrine carcinoma); WB: 免疫印迹 (Western blot)。

3 ORs在肠道中的作用

3.1 参与微生物代谢脂肪酸与饮食感知

ORs与特异性配体的结合,可能是其在肠道中发挥生理功能的重要起点。在感知微生物代谢物方面,脂肪酸中的短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFAs)与中链脂肪酸(medium-chain fatty acids, MCFAs)是激活异位ORs的主要配体类型^[8]。小鼠结肠EECs中的Olf78及其人类同源OR51E2对乙酸、丙酸等SCFAs具有敏感性,其中Olf78在上皮内分泌细胞中被认为是丙酸的重要感知受体^[34]。SCFAs作为肠道菌群发酵膳食纤维的主要代谢产物^[55],在调控宿主能量代谢和免疫平衡中发挥重要作用,并在肠道疾病中具有潜在干预价值^[56-58]。结肠内分泌细胞可通过SCFAs受体系统感知菌群代谢物并调节肠道激素分泌^[59],其中Olf78(OR51E2)可能成为连接菌群与宿主代谢的关键分子之一^[35, 60-62]。该受体通过Gs蛋白偶联通路介导信号转导^[35],与另一类SCFAs受体Gpr41的Gi通路形成功能互补^[35]。此外,Olf558(人类OR51E1的小鼠同源物)能被SCFAs(如异戊酸)与MCFAs(如壬酸、癸酸)激活^[31, 53],但对MCFAs更敏感^[53]。MCFAs可通过脂肪组织代谢产生,也可经饮食摄入^[63],Olf558被脂肪酸激活后可作为肠道微生物代谢物与内源性化合物的传感器发挥桥梁作用^[31, 63]。结肠作为脂肪酸浓度最高的肠道区域拥有复杂的受体表达谱,其中SCFAs受体Ffar2与Olf558、Olf78可能存在特定表达关联,并与SCFAs的感知息息相关^[3]。

多种饮食成分可能通过靶向特定ORs发挥生理调控作用。研究表明,玫瑰、柠檬等食物中的香叶醇和香茅醛能够激活OR1A1和OR1G1,诱导肠道激素分泌并改善糖代谢稳态^[36];牛至等香料中的百里香酚,通过激活肠道EC细胞中的OR1G1可增加血清素的释放^[10];存在于花卉和水果中的单萜类化合物 β 紫罗兰酮^[13]可激活OR51E2引发TPH1阴性的肠内分泌细胞产生钙瞬变,影响其激素分泌^[38];高脂饮食参与调节大鼠十二指肠上皮多种ORs基因的表达,但不同个体可能在脂肪摄入方面存在化学感知差异^[33]。此外,富含萜类化合物的橙子精油等可改变小鼠肠道菌群结构,使乳酸菌丰度升高、SCFAs水平降低^[64];其主要成分柠檬烯是Olf56(人类同源OR2V1)的配体;Olf56在肠道中的表达提示,该受体可能参与食源

性萜类物质的感知^[65]。壬二酸是Olf544的有效配体^[66],不仅存在于饮食中(如小麦、大麦和黑麦等谷物食品),还可在体内通过肝脏 ω -氧化内源性产生;壬二酸能激活Olf544调节能量代谢和肥胖^[66]。植物中的芳香化合物香豆素是OR1G1的配体^[21],可促进正常SD大鼠和2型糖尿病小鼠的GLP-1分泌^[67]。食物中丰富的风味物质共同作用赋予了食物独特的气味和味道^[68]。肠道ORs的发现及其配体的解析,为其作为肠道“嗅闻”食物风味的化学感受器提供了依据,但这类“识别”机制仍待进一步阐明。

3.2 介导肠道激素调节与代谢调控

EECs是胃肠道内重要的分泌细胞群体^[9, 30],不同亚型的EECs可分泌多种肠道激素,参与调控能量代谢、胃肠运动及食欲等生理过程^[69-70]。研究显示,饮食成分能调节肠道激素分泌^[71],但大多数膳食化合物的潜在靶点及调节机制仍然模糊^[15]。现有证据表明,EECs中表达的ORs可能作为化学感受器,通过识别饮食成分及微生物代谢的脂肪酸,参与调控肠道激素分泌^[31, 36]。基于肠道激素在调节体内稳态中的重要生理作用^[70],靶向调节EECs中ORs参与的激素分泌过程,有望为相关疾病干预提供新策略。

3.2.1 胰高血糖素样肽-1分泌调控

胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)主要由肠道L细胞产生,具有抑制胰高血糖素的分泌、减少食物摄取、增加胰岛素分泌、降低血糖等多重生理调节作用^[72]。

研究发现,肠道中部分ORs被激活后与GLP-1分泌密切相关(图1)。在小鼠L细胞中,壬二酸可激活Olf544,从而激活cAMP-PKA-CREB信号轴,促进GLP-1分泌,并伴随对肠道微生物群及其代谢物的特定调节^[11]。在NCI-H716细胞(类似人肠道L细胞)中,香叶醇和香茅醛可激活OR1A1和OR1G1,引发G_{olf}介导的信号通路,激活腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC),导致胞内cAMP水平升高,并通过环核苷酸门控阳离子通道介导细胞外Ca²⁺内流,最终促进GLP-1的分泌,从而维持血糖稳态^[36]。在2型糖尿病小鼠(db/db)模型中,口服香叶醇显著降低口服糖耐量试验中的血糖曲线下面积;但在正常小鼠(C57BL/6)中,香叶醇对血糖调控效果较弱,说明其作用机制可能依赖于高血糖病理状态^[36]。激活L细胞中的特定嗅觉受体可能通过G_{olf}-cAMP信号轴参与调控GLP-1分泌,

维持代谢稳态，其作为代谢性疾病（如2型糖尿病）干预靶点的潜力值得深入探索。

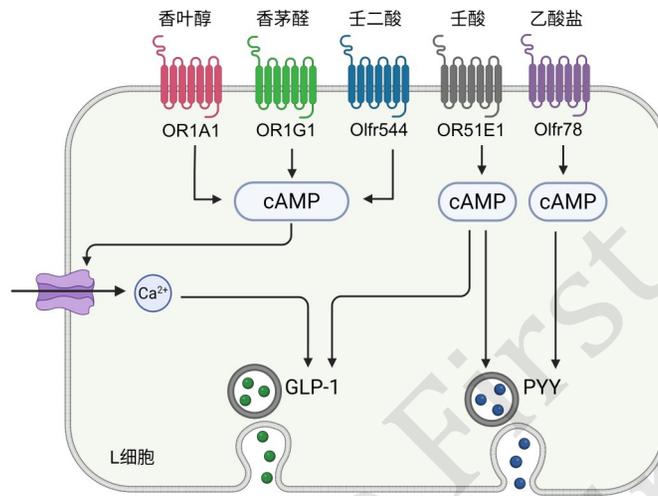


Fig. 1 Olfactory receptors in L cells regulate the secretion of GLP-1 and PYY

图1 L细胞中嗅觉受体调节GLP-1和PYY分泌

不同颜色跨膜蛋白为不同嗅觉受体 (OR1A1、OR1G1、Olfr544、OR51E1、Olfr78)，分别识别香叶醇、香茅醛、壬二酸、壬酸、乙酸盐；cAMP为第二信使；GLP-1、PYY为L细胞分泌的肠道激素；箭头指示信号激活或激素分泌方向。L细胞中的嗅觉受体激活后经G_{αs}-cAMP信号轴调控GLP-1、PYY分泌的过程，GLP-1：胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1)；PYY：YY肽 (peptide YY)；cAMP：环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate)。

3.2.2 5-羟色胺分泌调控

5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 作为一种神经递质被广泛研究，体内约95% 5-HT由EC细胞分泌^[69]，5-HT在肠道感觉传导、运动与分泌调节中扮演关键角色^[73]。肠道ORs通过多元信号通路介导5-HT的分泌过程 (图2)。

在人源EC细胞模型中，OR1G1被百里香酚激活、OR73被丁香酚激活、hOR17-7/11被对叔丁基苯丙醛与新洋茉莉醛激活后，可通过磷脂酶C (phospholipase C, PLC) 触发细胞外Ca²⁺经L型钙通道内流，升高胞内Ca²⁺浓度以驱动5-HT释放，调节肠道的生理功能^[10]。此外，EC细胞内还存在其他钙通路参与调节肠道激素的分泌。Olfr558被异戊酸激活后，通过G_{α_o}-AC信号通路，经P/Q型电压门控钙通道 (Ca_v) 介导Ca²⁺内流，促进5-HT释放，Olfr558敲除实验进一步证实了Olfr558在异戊酸诱导的5-HT释放中起关键作用^[31]。除异戊酸以外，其余Olfr558中链脂肪酸配体 (如庚酸、己酸等)^[53] 是否能调节肠道激素分泌需要进一步研究。释放至肠道局部的5-HT通过激活多种血清素受体，参与调控胃肠道多种生理功能，如胃肠蠕动、腺体分泌、血管扩张以及疼痛或恶心的感

知^[74-75]。肠道ORs介导的5-HT释放参与维持胃肠道稳态，可能为功能性胃肠疾病 (如肠易激综合征、恶心呕吐等) 的治疗提供新思路。

3.2.3 YY肽分泌调控

YY肽 (peptide YY, PYY) 由36个氨基酸组成，是一种由回肠和结肠L细胞分泌的多肽，可通过激活Y受体家族，参与抑制食欲、延缓胃排空、调节能量摄取及消耗等代谢过程^[76-77]。

结肠上皮中表达Olfr78的细胞群体与PYY呈现特异性共表达关系^[34]，其可能参与PYY分泌调控。SCFAs (如乙酸和丙酸) 可激活Olfr78，通过AC-cAMP-PKA信号轴促进PYY释放。使用PKA抑制剂H-89可完全阻断乙酸诱导的PYY释放，验证了该信号途径的关键作用。在异源表达系统中，SCFAs激活Olfr78后可显著增强细胞内ERK1/2磷酸化水平，但对胞内Ca²⁺浓度无显著影响，其信号机制主要依赖于cAMP/ERK通路而非钙信号。动物实验进一步证实，低聚果糖可通过增加肠道SCFAs水平，从而显著提升野生型小鼠血浆中PYY浓度。然而，在Olfr78基因敲除小鼠和无菌小鼠中，该效应完全丧失，表明SCFA诱导的PYY分泌依赖于Olfr78^[35]。在人源L样细胞NCI-H716

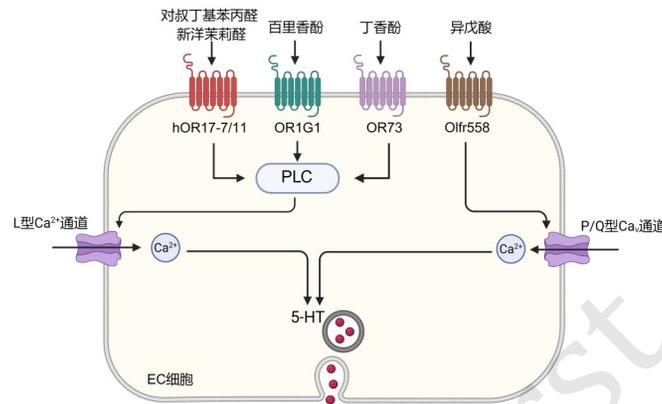


Fig.2 Olfactory receptors in enterochromaffin cell regulate the secretion of 5-HT

图2 EC细胞中嗅觉受体调节5-HT分泌

不同颜色跨膜蛋白为嗅觉受体 (hOR17-7/11、OR1G1、OR173、Olfr558), 分别识别对叔丁基苯丙醛与新洋茉莉醛、百里香酚、丁香酚、异戊酸; PLC为信号转导关键酶, Ca^{2+} 经L型、P/Q型通道内流; 5-HT为肠嗜铬细胞 (EC细胞) 分泌产物; 箭头指示信号激活或物质分泌方向。EC细胞中嗅觉受体激活后, 经PLC触发 Ca^{2+} 内流并促进5-HT分泌的机制, 5-HT: 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine); PLC: 磷脂酶C (phospholipase C)。

细胞中, 嗅觉标记蛋白、OR51E1与GLP-1呈现共定位^[39]; OR51E1配体壬酸呈剂量依赖性促进GLP-1和PYY共同分泌, 伴随胞内cAMP水平升高、ERK通路激活。敲低OR51E1基因显著抑制了壬酸诱导的GLP-1、PYY分泌及相关信号通路的激活, 表明OR51E1在L细胞内发挥重要的调控作用^[39]。ORs介导的PYY分泌在能量代谢调控中发挥关键作用 (图1), 可能是治疗肥胖和代谢性疾病的潜在靶点。

上述研究表明, ORs可通过感知膳食与微生物信号, 在调控部分肠道激素分泌中发挥作用。初步揭示了ORs作为肠道化学感应系统的新组件, 在维持机体代谢稳态中的潜在功能。但当前研究高度依赖于细胞系和小鼠模型, 在受体表达谱、细胞微环境及系统生理等方面与人体存在差异, 结论的外推需谨慎。且许多食源性或菌群代谢分子可能同时激活多种受体, 在体内的有效浓度与作用途径尚不明确, 使得因果关系的确立变得复杂。此外, 在复杂的细胞信号网络中, 明确归因于单一OR的通路具有一定挑战性。未来研究或可借助人体类器官等技术, 在更接近生理的模型中验证该类型受体的功能, 并利用受体拮抗剂、条件性基因敲除动物模型等手段, 进一步阐明其作用的特异性与精确机制, 为最终实现靶向ORs的精准营养或药物干预奠定基础。

3.3 参与炎症调节与稳态维护

肠道稳态是维持机体健康的关键因素, 其失稳通常伴随慢性炎症, 并与炎症性肠病、代谢综合征、结直肠癌等多种疾病的发生密切相关。肠道稳态的维持依赖于肠道菌群、肠道上皮屏障、黏膜免疫系统和微生物代谢产物 (如SCFAs) 之间的复杂互动^[78-80]。

特定ORs可能在肠道炎症调控与稳态维持中发挥关键作用 (图3)。研究发现, Olfr78可能在肠道炎症中起保护作用^[12]。Olfr78在小鼠结肠中高表达, 但在葡聚糖硫酸钠 (dextran sulphate sodium, DSS) 和2, 4, 6-三硝基苯磺酸 (2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS) 诱导的结肠炎模型中表达显著下调。Olfr78基因敲除小鼠经DSS处理后炎症反应加剧, 白介素 (interleukin, IL) -1 β 水平升高、组织损伤加重和微生物群失衡 (厚壁菌门/拟杆菌门比例增加); RNA测序进一步表明, Olfr78缺失显著影响炎症相关通路及结直肠癌相关基因的表达, 其可能作为炎症性肠病治疗靶点^[12]。

除炎症反应外, Olfr78还参与调控肠道内分泌细胞的分化与功能。Dinsart等^[3]发现, Olfr78通过响应SCFA中的乙酸, 促进结肠EC细胞的分化成熟, 增强5-HT分泌, 从而影响肠道运动和局部炎症反应^[3]。在Olfr78-GFP和VilCre/Olfr78flox转基因小鼠中观察到, 上皮细胞中Olfr78的缺失会导

致EC细胞分化受阻，细胞停留在未定义的分泌谱系状态，并伴随结肠隐窝对细菌的防御反应减弱和轻度菌群失调。进一步的类器官培养表明，Olf78通过乙酸盐激活调控EC细胞谱系分化，有助于维持结肠的生理稳态，表明其在结肠生理和病理过程中具有重要作用^[3]。

Olf544也参与了肠道炎症和代谢平衡调控^[11]。研究发现，壬二酸激活肠道内分泌细胞中表达的Olf544，不仅诱导GLP-1分泌，还通过重塑肠道微生物组和代谢组改善炎症状态^[11]。壬二酸干预能显著增加肠道中与抗氧化途径相关的益生

菌（如酸类杆菌）丰度，降低脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）水平。肠道炎症是肥胖的一个关键特征，粪便代谢组学分析显示，壬二酸干预增加了粪便中与瘦型相关的琥珀酸、海藻糖等代谢物含量。RNA测序分析，壬二酸显著抑制了LPS诱导的炎症通路的激活，并降低了肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）和IL-6的表达，从而改善了肠道通透性并缓解低度慢性炎症状态。上述效应在Olf544-KO小鼠中均被消除，印证了Olf544在调控肠道免疫与稳态中的关键作用。

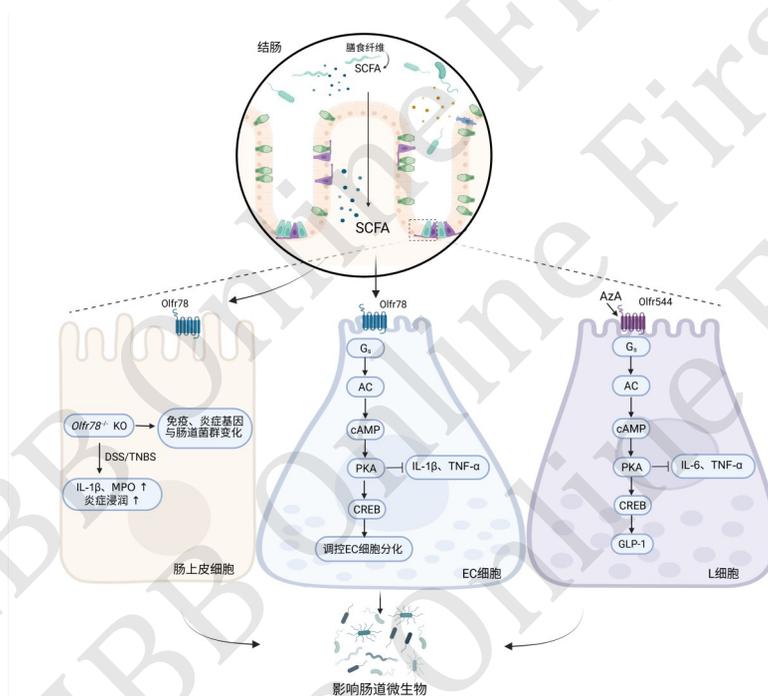


Fig. 3 Diagram of the mechanism by which olfactory receptors regulate intestinal homeostasis

图3 嗅觉受体调控肠道稳态的机制图

肠上皮细胞：膳食纤维在结肠内被肠道菌群发酵，产生短链脂肪酸（SCFAs），可能作为嗅觉受体的配体参与下游信号调控。Olf78基因敲除小鼠（Olf78^{-/-} KO），经葡聚糖硫酸钠（DSS）或2,4,6-三硝基苯磺酸（TNBS）诱导结肠炎，会使促炎因子白介素-1 β （IL-1 β ）、髓过氧化物酶（MPO）水平升高，同时伴随免疫、炎症相关基因及肠道菌群的变化，加剧结肠炎症。EC细胞：SCFAs与EC细胞表面的Olf78结合，激活Gs \rightarrow AC \rightarrow cAMP \rightarrow PKA \rightarrow CREB信号通路，一方面抑制IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）等促炎因子释放，另一方面调控EC细胞分化；EC细胞功能还会反馈影响肠道微生物组成。L细胞：壬二酸与L细胞表面的Olf544结合，激活同型Gs \rightarrow AC \rightarrow cAMP \rightarrow PKA \rightarrow CREB通路，抑制IL-6、TNF- α 等促炎因子并促进GLP-1分泌；L细胞活动也会调控肠道微生物群落结构，共同维护肠道稳态。AzA：壬二酸（azelaic acid）Gs：刺激性G蛋白（G-stimulatory protein）；AC：腺苷酸环化酶（adenylyl cyclase）；cAMP：环磷酸腺苷（cyclic Adenosine Monophosphate）；PKA：蛋白激酶A（protein Kinase A）；CREB：环磷酸腺苷反应元件结合蛋白（cAMP response element-binding protein）。

3.4 癌症干预的潜在靶点

ORs在肿瘤等病理状态下的表达特征与正常组织存在显著差异^[1, 81]，其中部分ORs在正常组织中低表达或沉默，但在癌症及其他病变组织中则显著上调；部分ORs在正常组织中高表达，在肿瘤组

织中显著下调。这些差异性表达表明其可能在肿瘤的发生发展中发挥部分调控功能^[8]。

最新研究表明， β 紫罗兰酮通过激活OR51E2来抑制结直肠癌的发生^[13]。与正常组织相比，OR51E2在结直肠癌细胞及组织中的表达显著下

调。这一现象与 mRNA 稳定性降低相关, 受 N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 甲基化调控^[13]。β紫罗兰酮能激活 OR51E2, 并诱导细胞内 Ca²⁺水平升高, 抑制丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) /胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 磷酸化, 最终抑制结肠癌细胞增殖、迁移并诱导凋亡, 该效应呈现明显的受体依赖性 (图 4a); 体内裸鼠成瘤实验证实了 β紫罗兰酮能剂量依赖性地抑制肿瘤生长, 且未观察到明显毒性, 表明其在结肠癌预防和治疗方面的潜在应用前景^[13]。在结肠癌细胞系 HCT116 中, OR51B4 呈高表达, 其特异性配体 Troenan (一种具有女贞花香气的天然化合物) 可通过激活该受体显著抑制癌细胞增殖、降低迁移能力并诱导细胞凋亡^[42]。Troenan 刺激通过 PLC 信号通路介导细胞内 Ca²⁺水平升高, 进而促进 p38 MAPK 磷酸化以诱导凋亡, 同时抑制蛋白激酶 B (protein kinase B (PKB), AKT) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 激酶磷酸化发挥抗肿瘤作用; 敲低

OR51B4 后上述效应明显减弱, 证实了 OR51B4 在该调控路径中的关键作用 (图 4b)。此外, OR7C1 被鉴定为 CRCCICs 的一种新型标志物, 其阳性细胞群体的致瘤性高于阴性细胞群体, 与肿瘤发生和发展密切相关^[43], 该发现为识别和靶向 CRCCICs 提供了新策略。另有研究报道, OR51E1 在 35% 的小肠神经内分泌癌 (small intestine neuroendocrine carcinoma, SI-NEC) 组织中高表达 (>50% 肿瘤细胞阳性), 且该受体主要定位于细胞质和细胞膜, 与肿瘤相关囊泡单胺转运体 1 (vesicular monoamine transporter 1, VMAT1) 共定位, 提示其作为新型组织标志物的潜力^[41]。

ORs 在肠道肿瘤组织与正常组织中的表达差异及其参与调控肿瘤细胞增殖、迁移和凋亡, 为肠道癌症的干预提供了新思路。越来越多的研究表明, 饮食在结肠癌的发生与发展中起着关键的可调控作用^[13], 其中, 高纤维膳食以及 SCFAs 的摄入与结肠癌风险降低密切相关^[82]。因此, 选择特定天然化合物或食源性配体特异性激活肿瘤细胞中 ORs, 可能成为传统抗癌疗法的有益补充。

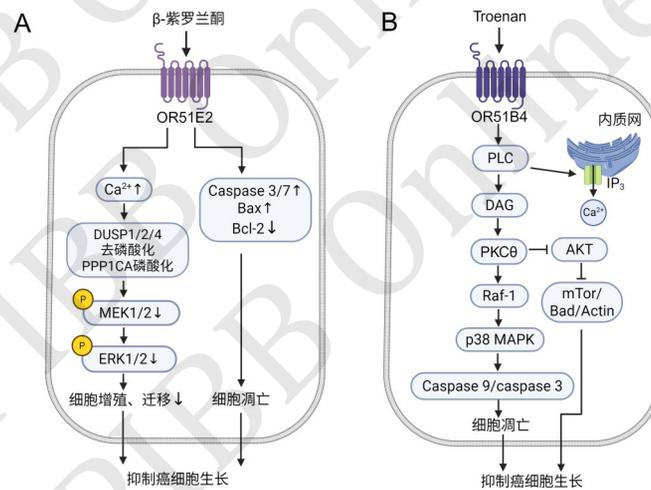


Fig. 4 The physiological role and regulatory mechanism of the olfactory receptor in colorectal cancer

图4 嗅觉受体在结肠直肠癌中的生理学作用及其调控机制

(a) β紫罗兰酮通过OR51E2抑制结肠癌细胞的机制流程图。(b) Troenan通过OR51B4抑制结肠癌细胞HCT116的机制流程图。DUSP1/2/4: 双特异性磷酸酶1/2/4 (dual specificity phosphatase 1/2/4); PPP1CA: 蛋白磷酸酶1催化亚基α (protein phosphatase 1 catalytic subunit alpha); MEK1/2: 丝裂原活化蛋白激酶激酶1/2 (mitogen-activated protein kinase kinase 1/2); ERK1/2: 胞外信号调节激酶1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2); Caspase3/7: 半胱氨酸天冬氨酸蛋白3/7 (cysteine-aspartic protease3/7); Bcl-2: B细胞淋巴瘤/白血病-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2); Bax: Bcl-2相关X蛋白 (Bcl-2 associated X protein)。PLC: 磷脂酶C (phospholipase C); DAG: 二酰基甘油 (diacylglycerol); PKCθ: 蛋白激酶Cθ (protein kinase Cθ); AKT: 蛋白激酶B (protein kinase B (PKB)); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin); Bad: Bcl-2相关死亡促进因子 (Bcl-2-associated death promoter); Actin: 肌动蛋白; Raf-1: 丝裂原活化蛋白激酶激酶1 (Raf-1 proto-oncogene); p38 MAPK: p38丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase); Caspase 9/caspase 3: 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶9/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3 (cysteine-aspartic protease 9/cysteine-aspartic protease 3)。

目前研究提示了OR51E2、OR51B4、OR7C1等ORs在结直肠癌中的抑癌作用或标志物潜力，但主要基于细胞系和动物模型研究，转化为临床应用仍面临挑战；且肿瘤微环境的复杂性可能导致ORs功能与单一细胞系中的观察结果存在差异。因此，要将这些ORs确立为可靠药物靶点，还需深入的机制研究、药物优化及严格的临床前与临床试验验证。

4 讨论

从现有研究看，肠道中ORs的生物学特征主要体现在表达分布、配体识别、功能通路三个方面。首先，肠道ORs的表达模式具有区域差异性及细胞类型特异性，可能与其参与营养感应、细胞命运决定及肿瘤发生等多重过程相关。此外，不同物种间ORs的表达丰度与定位存在差异，同一受体在肠道局部感知或配体响应中也可能不同，因此在利用动物模型推演人类肠道功能时需注意物种区别。其次，从配体来源看，肠道ORs的激活分子主要包括两类：一类是肠道微生物代谢产物，另一类则是膳食或食源性挥发的化合物。这些配体多为低分子量、可在肠腔生理环境下存续的小分子，并通过激活肠上皮细胞内的ORs通路，介导肠道菌群与宿主间的信号传递。最后，在功能层面上，肠道ORs调控激素分泌的机制虽具有多样性，但AC-cAMP-PKA通路与钙离子通路是目前较为明确的两条关键路径。不同受体在细胞类型、配体属性及信号背景的影响下选择性地激活特定通路，从而实现激素调控与代谢平衡的双重效应。

在众多已被研究的肠道ORs中，部分“明星受体”因其独特的表达特征与功能多样性而受到关注。其中OR51E2 (Olf78)是典型代表，它不仅在结肠内分泌细胞中高表达，感知SCFAs^[34]并参与调控肠道激素分泌^[35]和EC细胞分化^[3]，还与肠道炎症反应的调节相关^[12]，更在结直肠癌中表现出潜在的肿瘤抑制功能^[13]，显示其在健康与疾病状态下作为分子靶点的潜力。此外，OR51E2在肾脏的肾小球入球小动脉中与Gpr41协同调控血压^[45]；在前列腺癌等多种恶性肿瘤细胞中呈特异性高表达^[47, 83-84]；参与颈动脉体对低氧状态的感知反应^[85-86]。OR51E2在不同组织中的功能差异，可能与其在细胞或组织中的特异性有关。OR51E1作为另一个多功能受体，在L细胞中介导壬酸诱导的GLP-1和PYY分泌^[39]，且可能成为SI-NEC中作

为潜在的肿瘤标志物^[41]，其功能的多样性为理解同一受体在不同生理病理场景下的作用提供了范例。此外，Olf544同时参与GLP-1分泌调控和肠道炎症改善^[11]。这些研究共同描绘出肠道ORs构成的精细化感知网络，展示其通过识别内源与外源信号，在肠道局部乃至全身范围内的多维生物学效应。

ORs作为GPCRs超家族的重要成员，其药物靶标的潜力不断凸显。目前已批准516种靶向GPCRs药物（占有获批药物的36%），且针对代谢疾病、肿瘤及免疫学领域的GPCRs调节剂临床试验数量持续增长^[87]，为ORs的转化研究提供了可借鉴的技术与基础策略。随着越来越多的功能性配体-受体对被鉴定，ORs在代谢性疾病、炎症反应及再生医学领域的治疗潜力正逐步显现^[8, 88]。目前研究发现，特定食源性化合物可作用于肠道表达的ORs，参与调控局部的免疫应答及内分泌活动。这种营养感知与信号转导之间的紧密联系，为理解食物如何在分子水平影响肠道生理提供了新的思路。通过系统解析不同膳食成分与特定ORs之间的配对关系，有望揭示其在维持肠道稳态乃至疾病干预中的精确作用机制，并为功能性食品或个体化营养干预提供理论基础。

ORs的生理学功能研究已取得重要进展，并展现出多领域的应用潜力，但当前的研究仍处于初期，面临诸多挑战。首先，绝大多数异位ORs的内源性配体尚未明确，约80%的受体仍属于“孤儿受体”^[2]，阻碍了功能机制的系统解析；并且由于ORs难以在异源系统中稳定表达和纯化，制约了其晶体结构的解析。其次，异位ORs在不同组织中的表达呈现出较强的异质性和时空特异性，其生理意义及调控网络仍缺乏系统性研究。与此同时，受体激活后可介导多条下游信号通路，信号转导的多样性和细胞/组织背景依赖性也为明确其生物学功能带来挑战。

未来可进一步拓展肠道ORs的研究维度，并从表达特征向功能机制的深度解析聚焦。具体而言，不仅要通过单细胞测序、原位杂交等技术精准绘制肠道ORs的表达图谱，更应重点探索其受体-配体相互作用的分子基础、下游信号转导通路的激活模式以及与肠道菌群的双向相互作用机制。这些机制研究将为阐明肠道ORs在肠道稳态维持与疾病发生发展中的功能角色提供关键理论支撑，也为靶向ORs的肠道疾病干预策略奠定基础。随着单细胞转

录组、多组学集成分析及空间组学等技术的应用, 未来有望进一步厘清异位 ORs 的组织特异性表达谱和动态调控网络; 新型高通量配体筛选与结构生物学 (包括冷冻电镜、AlphaFold2、分子对接及动力学模拟) 技术的引入也将加速功能性配体的发现和受体-配体相互作用机制解析^[89], 推动 ORs 的“去孤儿化”进程。ORs 作为潜在的化学感受器和药物靶点, 其在疾病早期识别、治疗干预和精准营养等领域的价值有望持续拓展, 这将为探索肠道疾病、代谢类疾病乃至系统性疾病的干预等提供新的策略。

参考文献

- [1] Lee S J, Depoortere I, Hatt H. Therapeutic potential of ectopic olfactory and taste receptors. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, **18**(2): 116-138
- [2] Maßberg D, Hatt H. Human olfactory receptors: novel cellular functions outside of the nose. *Physiol Rev*, 2018, **98**(3): 1739-1763
- [3] Dinsart G, Leprovots M, Lefort A, *et al.* The olfactory receptor Olfr78 promotes differentiation of enterochromaffin cells in the mouse colon. *EMBO Rep*, 2024, **25**(1): 304-333
- [4] Motahharynia A, Moein S, Kiyampur F, *et al.* Olfactory receptors contribute to progression of kidney fibrosis. *npj Syst Biol Appl*, 2022, **8**: 8
- [5] Awad N, Weidinger D, Greune L, *et al.* Functional characterization of OR51B5 and OR1G1 in human lung epithelial cells as potential drug targets for non-type 2 lung diseases. *Cell Biol Toxicol*, 2024, **40**(1): 96
- [6] Cheng J, Yang Z, Ge X Y, *et al.* Autonomous sensing of the insulin peptide by an olfactory G protein-coupled receptor modulates glucose metabolism. *Cell Metab*, 2022, **34**(2): 240-255.e10
- [7] Dai P, Chen C, Yu J, *et al.* New insights into sperm physiology regulation: enlightenment from G-protein-coupled receptors. *Andrology*, 2024, **12**(6): 1253-1271
- [8] Raka R N, Wu H, Xiao J, *et al.* Human ectopic olfactory receptors and their food originated ligands: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, **62**(20): 5424-5443
- [9] Steensels S, Depoortere I. Chemoreceptors in the gut. *Annu Rev Physiol*, 2018, **80**: 117-141
- [10] Braun T, Voland P, Kunz L, *et al.* Enterochromaffin cells of the human gut: sensors for spices and odorants. *Gastroenterology*, 2007, **132**(5): 1890-1901
- [11] Wu C, Jeong M Y, Kim J Y, *et al.* Activation of ectopic olfactory receptor 544 induces GLP-1 secretion and regulates gut inflammation. *Gut Microbes*, 2021, **13**(1): 1987782
- [12] Kotlo K, Anbazhagan A N, Priyamvada S, *et al.* The olfactory G protein-coupled receptor (Olfr-78/OR51E2) modulates the intestinal response to colitis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, **318**(3): C502-C513
- [13] Kim J S, Cho S, Jeong M Y, *et al.* β -Ionone suppresses colorectal tumorigenesis by activating OR51E2, a potential tumor suppressor. *Phytomedicine*, 2025, **140**: 156599
- [14] Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, **20**(4): 461-472
- [15] Wang Y, Geng R, Zhao Y, *et al.* The gut odorant receptor and taste receptor make sense of dietary components: a focus on gut hormone secretion. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024, **64**(20): 6975-6989
- [16] Choi Y R, Kim M J. Olfactory receptors as metabolic sensors: the potential role of food-derived odorants in metabolic health and functional foods. *Trends Food Sci Technol*, 2025, **163**: 105198
- [17] Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 1991, **65**(1): 175-187
- [18] Weber L, Schulz W A, Philippou S, *et al.* Characterization of the olfactory receptor OR10H1 in human urinary bladder cancer. *Front Physiol*, 2018, **9**: 456
- [19] Malnic B, Hirono J, Sato T, *et al.* Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 1999, **96**(5): 713-723
- [20] Nara K, Saraiva L R, Ye X, *et al.* A large-scale analysis of odor coding in the olfactory epithelium. *J Neurosci*, 2011, **31**(25): 9179-9191
- [21] Tong T, Wang Y, Kang S G, *et al.* Ectopic odorant receptor responding to flavor compounds: versatile roles in health and disease. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(8): 1314
- [22] Qin H, He Y, Fu H, *et al.* Recent advances in mammalian olfactory receptor function and structure. *Sens Neurosci*, 2025, **1**(1): e70000
- [23] Wu C, Xu M, Dong J, *et al.* The structure and function of olfactory receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, **45**(3): 268-280
- [24] Gu Y, Zhou X, Sun B, *et al.* A systematic review of the structure and function of human olfactory receptors and key technologies involved. *Trends Food Sci Technol*, 2025, **159**: 104971
- [25] Freitag J, Ludwig G, Andreini I, *et al.* Olfactory receptors in aquatic and terrestrial vertebrates. *J Comp Physiol A*, 1998, **183**(5): 635-650
- [26] Xu J, Shepard B D, Pluznick J L. Roles of sensory receptors in non-sensory organs: the kidney and beyond. *Nat Rev Nephrol*, 2025, **21**(4): 253-263
- [27] Ren H, Zhang R, Zhang H, *et al.* Ecnomotopic olfactory receptors in metabolic regulation. *Biomed Pharmacother*, 2024, **179**: 117403
- [28] Yilmaz B, MacPherson A J. Delving the depths of 'terra incognita' in the human intestine—the small intestinal microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2025, **22**(1): 71-81
- [29] Fan J, Yang Y, Ma C, *et al.* The effects and cell barrier mechanism of main dietary nutrients on intestinal barrier. *Curr Opin Food Sci*, 2022, **48**: 100942
- [30] Gribble F M, Reimann F. Enteroendocrine cells: chemosensors in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol*, 2016, **78**: 277-299
- [31] Bellono N W, Bayrer J R, Leitch D B, *et al.* Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways. *Cell*, 2017, **170**(1): 185-198.e16
- [32] Flegel C, Manteniotis S, Osthold S, *et al.* Expression profile of

- ectopic olfactory receptors determined by deep sequencing. *PLoS One*, 2013, **8**(2): e55368
- [33] Primeaux S D, Braymer H D, Bray G A. High fat diet differentially regulates the expression of olfactory receptors in the duodenum of obesity-prone and obesity-resistant rats. *Dig Dis Sci*, 2013, **58**(1): 72-76
- [34] Fleischer J, Bumbalo R, Bautze V, *et al.* Expression of odorant receptor Olfr78 in enteroendocrine cells of the colon. *Cell Tissue Res*, 2015, **361**(3): 697-710
- [35] Nishida A, Miyamoto J, Shimizu H, *et al.* Gut microbial short-chain fatty acids-mediated olfactory receptor 78 stimulation promotes anorexigenic gut hormone peptide YY secretion in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 557: 48-54
- [36] Kim K S, Lee I S, Kim K H, *et al.* Activation of intestinal olfactory receptor stimulates glucagon-like peptide-1 secretion in enteroendocrine cells and attenuates hyperglycemia in type 2 diabetic mice. *Sci Rep*, 2017, **7**: 13978
- [37] Priori D, Colombo M, Clavanzani P, *et al.* The olfactory receptor OR51E1 is present along the gastrointestinal tract of pigs, co-localizes with enteroendocrine cells and is modulated by intestinal microbiota. *PLoS One*, 2015, **10**(6): e0129501
- [38] Beumer J, Puschhof J, Bauzá-Martinez J, *et al.* High-resolution mRNA and secretome atlas of human enteroendocrine cells. *Cell*, 2020, **181**(6): 1291-1306.e19
- [39] Han Y E, Kang C W, Oh J H, *et al.* Olfactory receptor OR51E1 mediates GLP-1 secretion in human and rodent enteroendocrine L cells. *J Endocr Soc*, 2018, **2**(11): 1251-1258
- [40] Kaji I, Karaki S I, Kuwahara A. Effects of luminal thymol on epithelial transport in human and rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, **300**(6): G1132-G1143
- [41] Cui T, Tsolakis A V, Li S C, *et al.* Olfactory receptor 51E1 protein as a potential novel tissue biomarker for small intestine neuroendocrine carcinomas. *Eur J Endocrinol*, 2013, **168**(2): 253-261
- [42] 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. *PLoS One*, 2017, **12**(3): e0172491
- [43] 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. *Clin Cancer Res*, 2016, **22**(13): 3298-3309
- [44] Billesbølle C B, de March C A, van der Velden W J C, *et al.* Structural basis of odorant recognition by a human odorant receptor. *Nature*, 2023, **615**(7953): 742-749
- [45] Abaffy T, Bain J R, Muehlbauer M J, *et al.* A testosterone metabolite 19-hydroxyandrostenedione induces neuroendocrine trans-differentiation of prostate cancer cells *via* an ectopic olfactory receptor. *Front Oncol*, 2018, **8**: 162
- [46] Neuhaus E M, Zhang W, Gelis L, *et al.* Activation of an olfactory receptor inhibits proliferation of prostate cancer cells. *J Biol Chem*, 2009, **284**(24): 16218-16225
- [47] Pluznick J L, Protzko R J, Gevorgyan H, *et al.* Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, **110**(11): 4410-4415
- [48] Tsai T, Veitinger S, Peek I, *et al.* Two olfactory receptors—OR2A4/7 and OR51B5—differentially affect epidermal proliferation and differentiation. *Exp Dermatol*, 2017, **26**(1): 58-65
- [49] Stougiannou T M, Christodoulou K C, Karangelis D. Olfactory receptors and aortic aneurysm: review of disease pathways. *J Clin Med*, 2024, **13**(24): 7778
- [50] Flegel C, Vogel F, Hofreuter A, *et al.* Characterization of the olfactory receptors expressed in human spermatozoa. *Front Mol Biosci*, 2016, **2**: 73
- [51] Veitinger T, Riffell J R, Veitinger S, *et al.* Chemosensory Ca²⁺ dynamics correlate with diverse behavioral phenotypes in human sperm. *J Biol Chem*, 2011, **286**(19): 17311-17325
- [52] Mainland J D, Keller A, Li Y R, *et al.* The missense of smell: functional variability in the human odorant receptor repertoire. *Nat Neurosci*, 2014, **17**(1): 114-120
- [53] Jovancevic N, Dendorfer A, Matzkies M, *et al.* Medium-chain fatty acids modulate myocardial function *via* a cardiac odorant receptor. *Basic Res Cardiol*, 2017, **112**(2): 13
- [54] Kerslake R, Hall M, Randeva H, *et al.* Co-expression of peripheral olfactory receptors with SARS-CoV-2 infection mediators: potential implications beyond loss of smell as a COVID-19 symptom. *Int J Mol Med*, 2020, **46**(3): 949-956
- [55] Mukhopadhyay I, Louis P. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and their role in human health and disease. *Nat Rev Microbiol*, 2025, **23**(10): 635-651
- [56] Sun J, Chen S, Zang D, *et al.* Butyrate as a promising therapeutic target in cancer: from pathogenesis to clinic (Review). *Int J Oncol*, 2024, **64**(4): 44
- [57] Tao Z, Wang Y. The health benefits of dietary short-chain fatty acids in metabolic diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2025, **65**(9): 1579-1592
- [58] Li S, Duan Y, Luo S, *et al.* Short-chain fatty acids and cancer. *Trends Cancer*, 2025, **11**(2): 154-168
- [59] Lund M L, Egerod K L, Engelstoft M S, *et al.* Enterochromaffin 5-HT cells - A major target for GLP-1 and gut microbial metabolites. *Mol Metab*, 2018, **11**: 70-83
- [60] Marques F Z, MacKay C R, Kaye D M. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol*, 2018, **15**(1): 20-32
- [61] Du Y, He C, An Y, *et al.* The role of short chain fatty acids in inflammation and body health. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(13): 7379
- [62] Chen C, Liu C, Zhang K, *et al.* The role of gut microbiota and its metabolites short-chain fatty acids in food allergy. *Food Sci Hum Wellness*, 2023, **12**(3): 702-710
- [63] Costa C G, Dorland L, Holwerda U, *et al.* Simultaneous analysis of plasma free fatty acids and their 3-hydroxy analogs in fatty acid β -oxidation disorders. *Clin Chem*, 1998, **44**(3): 463-471
- [64] Wang L, Zhang Y, Fan G, *et al.* Effects of orange essential oil on intestinal microflora in mice. *J Sci Food Agric*, 2019, **99**(8): 4019-

- 4028
- [65] Koyama S, Heinbockel T, Koyama S, *et al.* The effects of essential oils and terpenes in relation to their routes of intake and application. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(5): 1558
- [66] Wu C, Hwang S H, Jia Y, *et al.* Olfactory receptor 544 reduces adiposity by steering fuel preference toward fats. *J Clin Investig*, 2017, **127**(11): 4118-4123
- [67] Han J, Sun L, Huang X, *et al.* Novel coumarin modified GLP-1 derivatives with enhanced plasma stability and prolonged *in vivo* glucose-lowering ability. *Br J Pharmacol*, 2014, **171**(23): 5252-5264
- [68] Wei G, Dan M, Zhao G, *et al.* Recent advances in chromatography-mass spectrometry and electronic nose technology in food flavor analysis and detection. *Food Chem*, 2023, **405**: 134814
- [69] Gribble F M, Reimann F. Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, **15**(4): 226-237
- [70] Zhao X, Qiu Y, Liang L, *et al.* InterKingdom signaling between gastrointestinal hormones and the gut microbiome. *Gut Microbes*, 2025, **17**(1): 2456592
- [71] Lu V B, Gribble F M, Reimann F, *et al.* Nutrient-induced cellular mechanisms of gut hormone secretion. *Nutrients*, 2021, **13**(3): 883
- [72] Drucker D J. GLP-1-based therapies for diabetes, obesity and beyond. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, **24**(8): 631-650
- [73] Banskota S, Ghia J E, Khan W I. Serotonin in the gut: blessing or a curse. *Biochimie*, 2019, **161**: 56-64
- [74] Gershon M D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, **20**(1): 14-21
- [75] Mawe G M, Hoffman J M. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, **10**(8): 473-486
- [76] Mazhar M, Zhu Y, Qin L. The interplay of dietary fibers and intestinal microbiota affects type 2 diabetes by generating short-chain fatty acids. *Foods*, 2023, **12**(5): 1023
- [77] Waddell I S, Orfila C. Dietary fiber in the prevention of obesity and obesity-related chronic diseases: From epidemiological evidence to potential molecular mechanisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, **63**(27): 8752-8767
- [78] Chen S, Shen C, Zeng X, *et al.* Energy metabolism and the intestinal barrier: implications for understanding and managing intestinal diseases. *Front Microbiol*, 2025, **16**: 1515364
- [79] Ma J, Piao X, Mahfuz S, *et al.* The interaction among gut microbes, the intestinal barrier and short chain fatty acids. *Anim Nutr*, 2022, **9**: 159-174
- [80] Wang J, He M, Yang M, *et al.* Gut microbiota as a key regulator of intestinal mucosal immunity. *Life Sci*, 2024, **345**: 122612
- [81] Liu D, Chen G, Hu C, *et al.* Promising odor-based therapeutics targeting ectopic olfactory receptor proteins in cancer: a review. *Int J Biol Macromol*, 2025, **308**: 142342
- [82] Veettil S K, Wong T Y, Loo Y S, *et al.* Role of diet in colorectal cancer incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *JAMA Netw Open*, 2021, **4**(2): e2037341
- [83] Sanz G, Leray I, Grébert D, *et al.* Structurally related odorant ligands of the olfactory receptor OR51E2 differentially promote metastasis emergence and tumor growth. *Oncotarget*, 2017, **8**(3): 4330-4341
- [84] Xu X, Khater M, Wu G. The olfactory receptor OR51E2 activates ERK1/2 through the Golgi-localized Gβγ-PI3Kγ-ARF1 pathway in prostate cancer cells. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 1009380
- [85] Wang B, Peng Y J, Su X, *et al.* Olfactory receptor 78 regulates erythropoietin and cardiorespiratory responses to hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol*, 2021, **130**(4): 1122-1132
- [86] Peng Y J, Gridina A, Wang B, *et al.* Olfactory receptor 78 participates in carotid body response to a wide range of low O₂ levels but not severe hypoxia. *J Neurophysiol*, 2020, **123**(5): 1886-1895
- [87] Lorente J S, Sokolov A V, Ferguson G, *et al.* GPCR drug discovery: new agents, targets and indications. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, **24**(6): 458-479
- [88] Chen Z, Zhao H, Fu N, *et al.* The diversified function and potential therapy of ectopic olfactory receptors in non-olfactory tissues. *J Cell Physiol*, 2018, **233**(3): 2104-2115
- [89] Wang J, Zhang Q, Fan W, *et al.* Deciphering olfactory receptor binding mechanisms: a structural and dynamic perspective on olfactory receptors. *Front Mol Biosci*, 2025, **11**: 1498796

Olfactory Receptors Expressed in The Intestine and Their Functions*

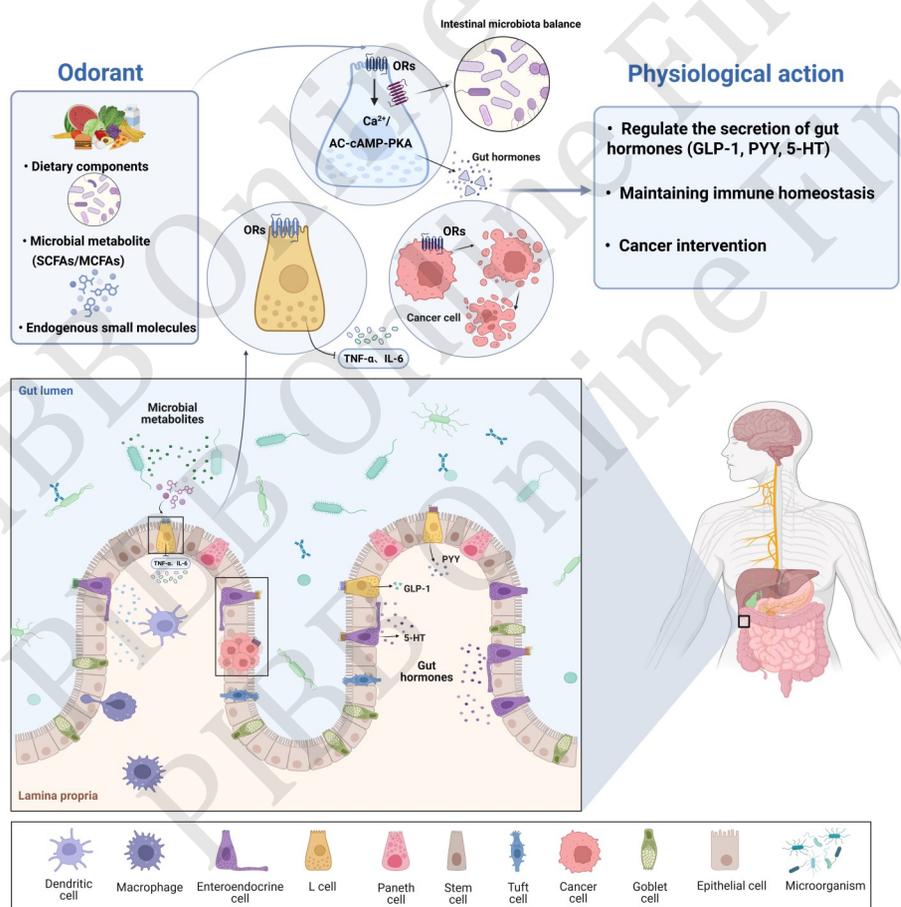
YANG Pei-Wen^{1,2}, YUAN Meng-Meng^{1,3}, ZHOU Ying^{1,2}, LI Peng¹, QI Gui-Hong¹,
 YANG Ying¹, MAO Zhong-Yi¹, ZHOU Meng-Sha^{1,2}, MAO Xiao-Shuang¹, XIE Jian-Ping¹,
 YANG Yi-Nan¹**, SUN Shi-Hao¹**

¹Beijing Life Science Academy, Beijing 102209, China;

²Zhengzhou Tobacco Research Institute of CNTC, Zhengzhou 450001, China;

³College of Chemistry, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

Graphical abstract



Abstract Olfactory receptors (ORs) form the largest superfamily of G protein-coupled receptors (GPCRs). Traditionally recognized for their role in the nasal olfactory epithelium, where they mediate the sense of smell, accumulating evidence has firmly established their ectopic expression in non-olfactory tissues, including the intestine, lungs, and kidneys. The intestine, as the primary site for nutrient digestion and absorption, harbors a highly complex chemical environment. To adapt to this environment, the gut employs a sophisticated network of "chemosensors" to monitor luminal contents and maintain homeostasis. Among these sensors, intestinal ORs have

emerged as crucial functional components, serving as a molecular bridge that connects environmental chemical signals—such as food-derived odorants—to specific physiological responses. This discovery has significantly deepened our understanding of how dietary flavors and compounds influence intestinal physiology at the molecular level. This review systematically summarizes the expression profiles, ligand classification, and biological functions of ORs within the gastrointestinal tract. Studies indicate that intestinal ORs exhibit distinct spatial distribution patterns across different gut segments and display cell-type specificity, particularly within enterocytes and enteroendocrine cells. These receptors function as versatile sensors capable of recognizing a wide variety of ligands, including exogenous dietary components, gut microbiota metabolites such as short-chain fatty acids, and endogenous small molecules like azelaic acid. Upon activation by specific ligands, intestinal ORs trigger intracellular signaling cascades, primarily involving the AC-cAMP-PKA pathway or calcium influx channels. A major focus of this review is to elucidate the molecular mechanisms by which these receptors regulate the secretion of gut hormones. Activation of specific ORs in enteroendocrine cells has been shown to stimulate the release of hormones such as glucagon-like peptide-1 (GLP-1), peptide YY (PYY), and serotonin (5-HT), thereby modulating systemic energy metabolism, glucose homeostasis, and gastrointestinal motility. Furthermore, the review addresses the critical roles of ORs in immune regulation and pathology. Evidence suggests that specific ORs contribute to the maintenance of intestinal immune homeostasis and may offer protection against inflammation. Beyond their involvement in inflammatory responses, ORs such as Olfr78 have been shown to regulate the differentiation and function of intestinal endocrine cells. Similarly, Olfr544 has been demonstrated to alleviate intestinal inflammation by remodeling the gut microbiome and metabolome. These findings collectively suggest that specific ORs hold promise as therapeutic targets for mitigating intestinal inflammation and maintaining gut homeostasis. Additionally, the review explores the emerging role of ORs in cancer. Although OR expression is often downregulated in tumor tissues compared to normal mucosa, activation of specific ORs by certain ligands can inhibit tumor cell proliferation and migration and induce apoptosis *via* pathways such as MEK/ERK and p38 MAPK. Conversely, other receptors, such as OR7C1, may serve as biomarkers for cancer-initiating cells. In conclusion, intestinal ORs represent a vital component of the gut's sensory network. The review also discusses the translational potential of these findings. By elucidating the precise pairing relationships between dietary components and specific ORs, novel therapeutic strategies could be developed. Intestinal ORs may thus emerge as promising targets for nutritional and pharmacological interventions in metabolic diseases, inflammatory bowel diseases, and malignancies.

Key words olfactory receptors, gut, molecular mechanisms, drug targets

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0322

CSTR: 32369.14.pibb.20250322

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(22578008)and Beijing Life Science Academy Foundation(2024601QPID08, 2025600CC0210).

** Corresponding author.

YANG Yi-Nan. Tel: 86-10-50853189, E-mail: yangyn@blsa.com.cn

SUN Shi-Hao. Tel: 86-10-50853086, E-mail: sunsh@blsa.com.cn

Received: July 9, 2025 Accepted: January 16, 2026