

GPER 在女性相关恶性肿瘤中作用的研究进展

刘欣悦¹, 张裕民², 张 萍¹

(1. 青岛市市立医院(集团) 妇科, 山东 青岛 266011; 2. 菏泽市食品药品检验检测研究院 生物所, 山东 菏泽 274000)

[摘要] 雌激素无论在女性生理还是病理改变中都发挥着重大的作用。传统理论认为, 雌激素通过雌激素核受体 ER α 和 ER β 发挥作用。作为一种新型的 7 次跨膜雌激素膜受体, G 蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor, GPER)区别于 ER α 、ER β , 可以与雌激素及其衍生物、激动剂和拮抗剂特异性结合从而发挥生物学效应。GPER 广泛参与多种激素反应性肿瘤的发生发展, 如乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌和结直肠癌。然而, GPER 在癌症中的作用仍存在争议。本文综述了 GPER 在女性相关恶性肿瘤, 特别是乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌中的研究进展, 以期对女性相关恶性肿瘤的诊疗提供参考。

[关键词] 雌激素膜受体; G 蛋白偶联雌激素受体; 女性相关恶性肿瘤

[中图分类号] R730.2 **[文献标志码]** A **文章编号:** 1671-7295(2022)03-0249-06

Research progress of GPER in female-related malignant tumors

LIU Xinyue¹, ZHANG Yumin², ZHANG Ping¹

(1. Department of Gynecology, Qingdao Municipal Hospital (Group), Qingdao 266011, China; 2. Biological Institute, Heze Institute of Food and Drug Inspection, Heze 274000, China)

[Abstract] Estrogen plays an important role in the physiological and pathological changes of women. Traditional theory suggests that estrogen acts through nuclear estrogen receptor (ER α) and estrogen receptor (ER β). G protein-coupled estrogen receptor (GPER), as a new type of seven-span transmembrane estrogen membrane receptor, is different from ER α and ER β , and can specifically bind to estrogen or its derivatives and antagonists to exert its biological function. GPER is widely involved in the occurrence and development of hormone-responsive tumors, such as breast cancer, endometrial cancer, prostate cancer and colorectal cancer. However, the role of GPER in cancer is still controversial. This article reviews the research progress of GPER in female-related malignancies, especially breast, cervical, endometrial, and ovarian cancers, in order to provide reference for the diagnosis and treatment of female-related malignant tumors.

[Keywords] estrogen membrane receptor; GPER; female-related malignancies

雌激素是女性内分泌系统中一种重要的激素, 不仅可以调节细胞的生长、分裂、分化等生理过程, 还在稳定女性乳腺和生殖系统的功能、维持骨骼生长以及调节心血管、中枢神经系统功能和免疫反应等中发挥着重要作用。因此, 雌激素的紊乱将会导致上述系统一系列病理状况, 如子宫内膜、乳腺和骨骼疾病, 甚至肿瘤^[1]。经典理论认为, 雌激素在人体内需要通过雌激素受体介导的基因组效应通路, 即

与雌激素受体(estrogen receptor, ER) α 和 ER β 结合发挥作用。但随着对雌激素效应的不断研究, 发现了区别于经典效应通路且速度较基因组效应通路快的雌激素非基因组效应通路——G 蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor, GPER), 过去称为 G 蛋白偶联受体 30(G protein-coupled receptor 30, GPR30), 且与 ER α 、ER β 没有同源性^[2]。GPER 几乎分布于全身各个组织器官,

基金项目: 青岛市南区科技计划项目(2020-2-019-YY)

第一作者简介: 刘欣悦(1996-), 女, 硕士研究生。E-mail: liuxinxiaoyue@163.com

通信作者: 张 萍, 教授。E-mail: zpskx001@163.com

如乳腺、子宫、卵巢、心脑血管、肺脏及骨组织等雌激素敏感的部位,并参与恶性肿瘤、免疫反应、心脑血管疾病等雌激素相关疾病的发生发展^[3]。雌激素相关恶性肿瘤已经成为威胁女性生存的重要病因,现就 GPER 在女性相关恶性肿瘤中的研究进展予以综述。

1 GPER 的结构及信号通路

GPER 基因位于染色体 7p22 区域,编码 375 个氨基酸共组成 7 个跨膜蛋白,理论分子质量 41 kDa。GPER 被描述为一种发挥快速信号作用的非基因组受体,属于 GPCR 家族,通常被归类为膜结合蛋白。然而,这种说法目前仍然存在争议,在某些情况下,它不仅在质膜上表达,也在内质网、细胞核和高尔基体上表达^[4]。对 GPER 进行嗜水性分析表明,20~26 个氨基酸的 6 个交互细胞内外袢在其 7 次跨膜疏水域上^[5]。值得注意的是,GPER 第三跨膜区后第二胞质内袢上的 Asp-Arg-Tyr 三联体(DRY)结构提示 GPER 在信号传导中可能起着关键的作用。雌激素可以三种生理形式(雌酮、雌二醇和雌三醇)与 GPER 结合。雌酮和雌二醇被认为是 GPER 的激动剂,而雌三醇则是拮抗剂。其他已发现的激动剂的分子包括己烯雌酚、他莫昔芬、双酚 A 等^[6-7]。除此之外,其选择性激动剂 G1 和拮抗剂 G15 等已被广泛用于多种研究^[8-9]。研究表明,GPER 核心结构已用于生产具有活性的放射性标记物来靶向成像以及治疗体内高表达 GPER 的恶性肿瘤^[10]。

目前对 GPER 所介导的相关分子机制研究仍处于发展阶段,较为公认的理论有:(1)GPER 刺激环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的产生,进一步激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)调节细胞的功能变化^[11]。(2)促进 Src 蛋白表达从而激活基质金属蛋白酶 2/9(matrix metalloproteinase, MMP-2/9),导致表皮生长因子受体(epidermal growth factor, EGFR)反激活继而活化促分裂原活化的蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPKs)、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)、蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt)和胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2)等信号因子,促进与细胞存活、增殖、分化、迁移、侵袭相关的多个基因的表达^[4,12]。

2 GPER 在女性相关恶性肿瘤的表达及作用

2.1 GPER 与乳腺癌

雌激素及其类似物的长期刺激是乳腺癌发生发展的主要危险因素。使用雌激素拮抗剂他莫昔芬和芳香化酶抑制剂等阻断雌激素与其核受体(nuclear estrogen receptors, nERs)结合,对 ER 阳性的乳腺癌患者有良好的疗效,但对于 ER 阴性患者则收效极微^[13]。然而,仍有 ER 阳性乳腺癌患者对内分泌治疗并不敏感,部分敏感患者最终也产生耐药反应。因此,找到 nERs 以外,能够改善疗效及耐药性的靶点成为当前研究的热点。研究表明,在 ER 阳性耐药乳腺癌细胞中,他莫昔芬、G1 和 ER 拮抗剂 ICI 182,780 均显著增强了耐药乳腺癌细胞中的三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 2(ABCG2)的表达,但在敏感性细胞中却未增强,且分别激活下游 GPER/EGFR/ERK 和 GPER/EGFR/AKT 信号通路来调节耐药细胞中 ABCG2 的表达和细胞膜定位^[6]。在 ER 阴性的乳腺癌细胞中,也可通过 GPER 激活下游信号,诱导 c-Fos 等靶基因表达,参与乳腺癌的进展^[14]。在三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)细胞中 GPER 激活谷氨酸 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)及其下游钙调蛋白依赖性激酶(calmodulin kinase, CaMK)和 MAPK 途径,从而增强体内外的细胞侵袭和转移^[11]。黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是与 GPER 相互作用的一种化合物,研究发现 GPER 导致 TNBC 细胞中 FAK 磷酸化,从而促进 TNBC 细胞的迁移^[15]。在乳腺癌干细胞(breast cancer stem cells, BCSCs)中,GPER 通过其配体的激活,诱导 PKA 和 BAD-Ser118 磷酸化以维持 BCSC 的生物学活性^[16]。有研究显示,G15 可以明显抑制乳腺癌细胞系 SKBR3, MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 的增殖,27-羟基胆固醇(27-hydroxycholesterol, 27HC)是 GPER 新发现的配体,稳定沉默 GPER 可抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的激活从而抑制 27HC 依赖性肿瘤生长^[17]。然而也有研究者认为,E2 或 G1 激活 GPER 可以通过 CD151/miR-199a-3p 生物轴抑制 TNBC 细胞恶性生物学行为^[18]。还有研究证明,激活的 GPER 可以促进细胞中 VEGF 的表达和血管生成,在异种移植肿瘤体内也能抑制肿瘤的生长和血管生成,并降低了 VEGF, NF- κ B/p65, STAT3 和内皮标记 CD34 的表达水平^[19]。在体内研究中,GPER 在癌组织中的表达对于乳腺癌患者的影响如今也各有分说,需要进一步在蛋白层面解释这些差异。

虽然 GPER 在乳腺癌中的研究目前仍无定论,

但其广泛参与乳腺癌的发生、发展及耐药,为乳腺癌的早期诊断与靶向药物治疗的研究提供了新的思路。

2.2 GPER 与宫颈癌

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)已被证实是宫颈癌发生发展的必要条件。有研究者对 156 例宫颈癌组织进行免疫组化实验发现,大多数组织样本中(101/156, 64.7%)细胞膜和细胞质同时出现表达 GPER,且细胞质中 GPER 的表达与肿瘤抑制蛋白 p16 和 p53 呈正相关,其表达与疾病的良好预后有关^[20]。应用特异性激动剂 G1 来刺激 GPER 的活性可使宫颈癌细胞系 HeLa、SiHA 和 C-33A 凋亡、周期阻滞以及坏死等来抑制癌细胞的恶性行为,说明 GPER 可作为预防宫颈癌发生发展的有效靶标^[21]。

然而也有学者发现,GPER 在宫颈腺癌细胞系 HeLa229、OMC4、HCA1、CAC-1 和 TMCC1 以及宫颈腺癌组织中高表达。E2 和 G1 刺激增加 claudin-1 的表达,通过 MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 通路促进 CAC-1 和 HCA1 细胞的增殖,增加恶性潜能^[22]。在小鼠异种移植模型中,GPER 基因敲除组的肿瘤比对照组肿瘤更小,生长更慢。邻苯二甲酸单乙基己酯(phthalic acid mono-2-ethylhexyl ester, MEHP)是一种环境雌激素化学物质,有研究者将 MEHP 作用于宫颈癌细胞,发现其可通过 GPER/PI3K/Akt 途径促进宫颈癌细胞 HeLa 和 SiHA 的增殖^[23]。

综上所述,GPER 为研究环境雌激素的致癌作用机制提供了新的思路,但是在不同病理类型的宫颈癌中的作用还有待进一步研究。

2.3 GPER 与子宫内膜癌

子宫内膜癌根据临床特点可分两型:I 型为雌激素依赖为主的子宫内膜样腺癌,临床常见,预后较好;II 型为非雌激素依赖为主的浆液性乳头状癌、透明细胞癌等,预后较差^[24]。研究发现,GPER 在子宫内膜癌组织中过表达,并与疾病的终末期、病理分级高、组织学亚型多、肌层浸润范围深和较差的总生存率相关,它在 I 型和 II 型子宫内膜癌中表达基本无差异,这表明 I 型和 II 型子宫内膜癌可能有相似的发病机制^[25-26]。已有多项研究报道,E2 和 G1 的刺激可增加子宫内膜癌细胞系的增殖、迁移和侵袭等恶性生物学行为,涉及的机制包括激活 MAPK/ERK 和 PI3K/AKT 等信号通路,FAK 的磷酸化,增加 MMP-2/9、c-Fos 等靶基因、细胞周期蛋白 D1 和 CTGF 的产生^[27-31],上述过程均与 GPER 密切相

关。研究人员通过体外构建 miR-195 过表达载体并转入 AN3CA 和 Hec1A 中,证明 miR-195 可以通过抑制 GPER/GPR30 的表达来抑制 AN3CA 和 Hec1A 的上皮间充质转化^[30]。另有研究发现,自分泌运动因子(autocrine motility factor, AMF)能够与 GPER 相互作用,通过激活 PI3K/AKT 信号通路从而促进子宫内膜癌细胞 SPEC-2 的增殖,说明 GPER 和 AMF 的高表达与子宫内膜癌患者预后不良密切相关^[32]。此外,有研究者利用 G1 来上调 GPER 发现其促进了 GEC-1A 和 AN3CA 细胞中苹果酸脱氢酶 2(malate dehydrogenase 2, MDH2)的表达,下调肿瘤抑制因子人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)的表达,MDH2 通过抑制 PTEN 的活性促进子宫内膜癌细胞株的增殖,迁移和侵袭^[33]。在胰岛素抵抗条件下,上调的 TET1 蛋白(ten-eleven translocation 1)可以激活 GPER 表达并通过 PI3K/AKT 信号通路来促进子宫内膜癌细胞的增殖^[34]。在体内研究中也由证据证明,GPER/GPR30 激活可以促进 RL95-2 细胞系和 HEC-1A 细胞系在裸鼠异种移植模型中产生实体瘤的能力^[31,35]。

现有研究显示,GPER 高表达标志着子宫内膜癌的恶性行为及预后不良。随着研究的逐渐深入,GPER 有望成为子宫内膜癌治疗的一个新的靶点,GPER 靶向药物的临床运用或许能够为子宫内膜癌患者提供新的治疗方案。

2.4 GPER 与卵巢癌

雌激素在卵巢癌的发生发展中起着至关重要的作用,GPER 在卵巢癌组织及细胞学中的研究也仍存在争议。有实验发现,GPER 无论在 mRNA 水平还是在蛋白表达水平均存在于卵巢肿瘤组织中,良性及恶性肿瘤表达无统计学意义,且 GPER 染色与临床分期,组织学分级和患者存活率之间没有相关性^[36]。也有研究认为,GPER 在卵巢癌组织中的表达明显高于癌旁组织,且与不良预后显著相关^[37]。GPER 在晚期和复发性浆液性和黏液性卵巢癌患者中的表达均较高,且其核表达预示着总体生存率和 5 年无进展生存率较差^[38]。与之相反的是,一些研究发现 GPER 在卵巢癌组织中的表达显著低于良性和低恶性卵巢肿瘤,GPER 表达与有利的临床结局相关^[39]。另有研究者通过开放获取的 mRNA 和 1 657 例卵巢癌患者的临床数据进行生存分析发现,GPER 高表达患者的总生存期及无进展生存期明显延长^[40]。

对 GPER 在卵巢癌细胞中发挥作用的机制研究中发现,在卵巢癌细胞系 SKOV3 (ER 阳性, GPER 阳性)、OVCAR5 (ER 阴性, GPER 阳性) 中, GPER 通过非配体依赖的方式上调 c-Fos、cyclin D1 和 MMP-9 的表达,促进细胞的增殖、侵袭和迁移^[41-42]。Atrazine 是最常见的农药污染物之一,研究者发现它通过 GPER/ERK 途径促进卵巢癌细胞的增殖^[43]。也有研究发现双酚 A 和四溴双酚 A 这两种外源性 GPER 配体可以刺激 OVCAR-3 和 KGN 细胞的增殖, GPER 有望成为治疗卵巢癌发生发展的潜在靶点,且为植物雌激素致癌作用提供思路^[44]。然而,有学者在对 Affymetrix 基因芯片分析后发现, GPER 和 G1 通过激活抗肿瘤转录组反应抑制卵巢癌细胞的生长^[40]。G1 通过将细胞周期阻滞在 G2/M 期以及刺激半胱天冬酶依赖性凋亡来抑制 SKOV3 和 OVCAR3 细胞的增殖^[39]。

GPER 在卵巢癌中作用的研究中仍不明确,可能与卵巢癌病理类型丰富、恶性程度高有关。因此,探究不同病理组织类型中 GPER 的表达情况及与相关配体的机制研究可能成为今后研究的重点。

3 小结与展望

雌激素及其衍生物的长期刺激是女性相关恶性肿瘤产生的关键原因之一, GPER 可诱导非基因组信号通路并调控某些基因转录,此过程主要受到雌激素相关信号的刺激。大部分研究结果表明,雌激素和 G1 对 GPER 的激活会导致下游信号和靶基因的激活,从而促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭。然而,部分研究提出了相反的观点。不同的细胞类型、肿瘤微环境和激素水平可能影响 GPER 的功能。关于 GPER 的相关信号通路仍存在争议,阐明 GPER 在女性相关恶性肿瘤的功能及作用机制将会为更早发现及更好地治疗雌激素相关恶性肿瘤提供新思路。

参考文献:

- [1] Patel S, Homaei A, Raju AB, et al. Estrogen: The necessary evil for human health, and ways to tame it [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 403-411. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.078.
- [2] Chevalier N, Hinault C, Clavel S, et al. GPER and testicular germ cell cancer [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 600404. DOI:10.3389/fendo.2020.600404.
- [3] Notas G, Kampa M, Castanas E. G protein-coupled estrogen receptor in immune cells and its role in immune-related diseases [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 579420. DOI:10.3389/fendo.2020.579420.
- [4] Xu S, Yu S, Dong DM, et al. G protein-coupled estrogen receptor: a potential therapeutic target in cancer [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 725. DOI:10.3389/fendo.2019.00725.
- [5] Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, et al. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling [J]. *Science*, 2005, 307 (5715): 1625-1630. DOI:10.1126/science.1106943.
- [6] Yu TH, Cheng H, Ding ZJ, et al. GPER mediates decreased chemosensitivity via regulation of ABCG2 expression and localization in tamoxifen-resistant breast cancer cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 506: 110762. DOI:10.1016/j.mce.2020.110762.
- [7] Lei B, Tang Q, Sun S, et al. Insight into the mechanism of tetrachlorobisphenol A (TCBPA)-induced proliferation of breast cancer cells by GPER-mediated signaling pathways [J]. *Environmental pollution (Barking, Essex, 1987)*, 2021, 275: 116636. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.116636.
- [8] Han ZW, Chang YC, Zhou Y, et al. GPER agonist G1 suppresses neuronal apoptosis mediated by endoplasmic Reticulum stress after cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(7): 1221-1229.
- [9] de Souza LO, Machado GDB, de Freitas BS, et al. The G protein-coupled estrogen receptor (GPER) regulates recognition and aversively-motivated memory in male rats [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2021, 184: 107499. DOI:10.1016/j.nlm.2021.107499.
- [10] Ramesh C, Nayak TK, Burai R, et al. Synthesis and characterization of iodinated tetrahydroquinolines targeting the G protein-coupled estrogen receptor GPR30 [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(3): 1004-1014. DOI:10.1021/jm9011802.
- [11] Yin JL, Tu G, Peng MX, et al. GPER-regulated lncRNA-Glu promotes glutamate secretion to enhance cellular invasion and metastasis in triple-negative breast cancer [J]. *FASEB J*, 2020, 34(3): 4557-4572. DOI: 10.1096/fj.201901384RR.
- [12] Hernández-Silva CD, Villegas-Pineda JC, Pereira-Suárez AL. Expression and role of the G protein-coupled estrogen receptor (GPR30/GPER) in the development and immune response in female reproductive cancers [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 544. DOI:10.3389/fendo.2020.00544.
- [13] Burstein HJ. Systemic therapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(26): 2557-2570. DOI:10.1056/NEJMra1307118.
- [14] Girgert R, Emons G, Gründker C. Estrogen Signaling

- in ER α -Negative Breast Cancer: ER β and GPER[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:781. DOI: 10.3389/fendo.2018.00781.
- [15] Rigracciolo DC, Santolla MF, Lappano R, et al. Focal adhesion kinase (FAK) activation by estrogens involves GPER in triple-negative breast cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 58. DOI: 10.1186/s13046-019-1056-8.
- [16] Chan YT, Lai AC, Lin RJ, et al. GPER-induced signaling is essential for the survival of breast cancer stem cells[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(6): 1674-1685. DOI: 10.1002/ijc.32588.
- [17] Avena P, Casaburi I, Zavaglia L, et al. 27-Hydroxycholesterol Binds GPER and Induces Progression of Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(6). DOI: 10.3390/cancers14061521.
- [18] Huang RY, Li JB, Pan F, et al. The activation of GPER inhibits cells proliferation, invasion and EMT of triple-negative breast cancer via CD151/miR-199a-3p bio-axis[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(1): 32-44.
- [19] Wang C, Li J, Ye S, et al. Oestrogen Inhibits VEGF Expression And Angiogenesis In Triple-Negative Breast Cancer By Activating GPER-1[J]. *J Cancer*, 2018, 9(20):3802-3811. DOI: 10.7150/jca.29233.
- [20] Friese K, Kost B, Vattai A, et al. The G protein-coupled estrogen receptor (GPER/GPR30) may serve as a prognostic marker in early-stage cervical cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(1): 13-19. DOI: 10.1007/s00432-017-2510-7.
- [21] Hernandez-Silva CD, Riera-Leal A, Ortiz-Lazareno PC, et al. GPER Overexpression in Cervical Cancer Versus Premalignant Lesions: Its Activation Induces Different Forms of Cell Death[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2019, 19(6): 783-791. DOI: 10.2174/1871520619666190206171509.
- [22] Akimoto T, Takasawa A, Takasawa K, et al. Estrogen/GPR30 Signaling Contributes to the Malignant Potentials of ER-Negative Cervical Adenocarcinoma via Regulation of Claudin-1 Expression [J]. *Neoplasia*, 2018, 20(10):1083-1093. DOI: 10.1016/j.neo.2018.08.010.
- [23] Yang W, Tan W, Zheng J, et al. MEHP promotes the proliferation of cervical cancer via GPER mediated activation of Akt[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 824:11-16. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.01.040.
- [24] Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, et al. Endometrial cancer[J]. *Lancet (London, England)*, 2022, 399(10333): 1412-1428. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00323-3.
- [25] Smith HO, Leslie KK, Singh M, et al. GPR30: a novel indicator of poor survival for endometrial carcinoma [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196(4): 386. e1-386. e9. DOI:10.1016/j.ajog.2007.01.004.
- [26] Wan J, Yin Y, Zhao M, et al. The positivity of G-protein-coupled receptor-30 (GPR 30), an alternative estrogen receptor is not different between type 1 and type 2 endometrial cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53): 90897-90904. DOI: 10.18632/oncotarget.18545.
- [27] He YY, Cai B, Yang YX, et al. Estrogenic G protein-coupled receptor 30 signaling is involved in regulation of endometrial carcinoma by promoting proliferation, invasion potential, and interleukin-6 secretion via the MEK/ERK mitogen-activated protein kinase pathway [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(6): 1051-1061. DOI:10.1111/j.1349-7006.2009.01148.x.
- [28] Zhang L, Li Y, Lan L, et al. Tamoxifen has a proliferative effect in endometrial carcinoma mediated via the GPER/EGFR/ERK/cyclin D1 pathway: A retrospective study and an in vitro study[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 437:51-61. DOI: 10.1016/j.mce.2016.08.011.
- [29] Tsai CL, Wu HM, Lin CY, et al. Estradiol and tamoxifen induce cell migration through GPR30 and activation of focal adhesion kinase (FAK) in endometrial cancers with low or without nuclear estrogen receptor α (ER α) [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e72999. DOI:10.1371/journal.pone.0072999.
- [30] Deng JF, Wang WH, Yu GY, et al. microRNA 195 inhibits epithelial-mesenchymal transition by targeting G protein-coupled estrogen receptor 1 in endometrial carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4023-4032. DOI:10.3892/mmr.2019.10652.
- [31] Ge X, Guo RX, Qiao YH, et al. The G protein-coupled receptor GPR30 mediates the nontranscriptional effect of estrogen on the activation of PI3K/Akt pathway in endometrial cancer cells[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(1): 52-59. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31827912b8.
- [32] Li YR, Jia YH, Bian YD, et al. Autocrine motility factor promotes endometrial cancer progression by targeting GPER-1 [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 22. DOI:10.1186/s12964-019-0336-4.
- [33] Zhuang Y, Xiang JD, Bao W, et al. MDH2 stimulated by estrogen-GPR30 pathway down-regulated PTEN expression promoting the proliferation and invasion of cells in endometrial cancer[J]. *Transl Oncol*, 2017, 10(2): 203-210. DOI:10.1016/j.tranon.2017.01.009.
- [34] Xie BY, Lv QY, Ning CC, et al. TET1-GPER-PI3K/AKT pathway is involved in insulin-driven endometrial

- cancer cell proliferation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(4): 857-862. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.124.
- [35] He YY, Du GQ, Cai B, et al. Estrogenic transmembrane receptor of GPR30 mediates invasion and carcinogenesis by endometrial cancer cell line RL95-2 [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(5): 775-783. DOI: 10.1007/s00432-011-1133-7.
- [36] Kolkova Z, Casslén V, Henic E, et al. The G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER/GPR30) does not predict survival in patients with ovarian cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2012, 5: 9. DOI:10.1186/1757-2215-5-9.
- [37] Fujiwara S, Terai Y, Kawaguchi H, et al. GPR30 regulates the EGFR-Akt cascade and predicts lower survival in patients with ovarian cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2012, 5(1): 35. DOI:10.1186/1757-2215-5-35.
- [38] Zhu CX, Xiong W, Wang ML, et al. Nuclear G protein-coupled oestrogen receptor (GPR30) predicts poor survival in patients with ovarian cancer [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(2): 723-731. DOI: 10.1177/0300060517717625.
- [39] Ignatov T, Modl S, Thulig M, et al. GPER-1 acts as a tumor suppressor in ovarian cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2013, 6(1): 51. DOI:10.1186/1757-2215-6-51.
- [40] Schüler-Toprak S, Skrzypczak M, Ignatov T, et al. G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER-1) and agonist G-1 inhibit growth of ovarian cancer cells by activation of anti-tumoral transcriptome responses: impact of GPER-1 mRNA on survival [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(12): 3175-3188. DOI: 10.1007/s00432-020-03333-4.
- [41] Yan Y, Jiang XL, Zhao Y, et al. Role of GPER on proliferation, migration and invasion in ligand-independent manner in human ovarian cancer cell line SK-OV3 [J]. *Cell Biochem Funct*, 2015, 33(8): 552-559. DOI:10.1002/cbf.3154.
- [42] Liu HD, Yan Y, Wen HX, et al. A novel estrogen receptor GPER mediates proliferation induced by 17β -estradiol and selective GPER agonist G-1 in estrogen receptor α (ER α)-negative ovarian cancer cells [J]. *Cell Biol Int*, 2014, 38(5): 631-638. DOI:10.1002/cbin.10243.
- [43] Albanito L, Lappano R, Madeo A, et al. Effects of atrazine on estrogen receptor α - and G protein-coupled receptor 30-mediated signaling and proliferation in cancer cells and cancer-associated fibroblasts [J]. *Environ Heal Perspect*, 2015, 123(5): 493-499. DOI: 10.1289/ehp.1408586.
- [44] Hoffmann M, Gogola J, Kotula-Balak M, et al. Stimulation of ovarian cell proliferation by tetrabromobisphenol A but not tetrachlorobisphenol A through G protein-coupled receptor 30 [J]. *Toxicol In Vitro*, 2017, 45(Pt 1): 54-59. DOI:10.1016/j.tiv.2017.08.009.

(收稿日期:2021-03-06;修回日期:2022-05-15)

数字的表达方式

数字的表达方式执行 GB/T 15835—1995《出版物上数字用法的规定》。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。数字 ≥ 4 位数时,每三位一组,组间空 1/4 个汉字空,如:“51,200”应写成“51 200”。但序数词和年份、页数、部队番号、仪表型号、标准号不分节。百分数的范围和偏差,前一个数字的百分符号不能省略,如:5%~95%,不能写成 5~95%;(31.8 \pm 0.6)% ,不能写成 31.8 \pm 0.6%。附带尺寸单位的数值相乘,按下列方式写成:4 cm \times 3 cm \times 5 cm,不能写成 4 \times 3 \times 5 cm³。