

GPER亚细胞定位动态调控与生物学功能研究 进展: 从分子机制到治疗靶点

黄先明¹ 周宇涛² 刘静³ 陈慧娟⁴ 刘利艳⁵ 余腾骅⁶ 熊美雪^{7*}

(¹江西省肿瘤医院医学病理科, 南昌 330029; ²江西中医药大学药学院, 南昌 330004; ³南昌大学药学院, 南昌 330006;

⁴江西省南昌市第一医院肿瘤科, 南昌 330008; ⁵江西省肿瘤医院药学部, 南昌 330029;

⁶江西省肿瘤医院乳腺肿瘤外科, 南昌 330029; ⁷江西省共青城市人民医院普外科, 九江 332020)

摘要 G蛋白偶联雌激素受体(GPER)作为一种新型的雌激素受体, 近年来在生物医学研究中受到了广泛关注。它独特的细胞内定位特征不仅使其在细胞信号转导中扮演着重要角色, 还显示出多样化的生物学功能。尽管针对GPER的研究逐渐增多, 但在不同细胞器内的具体定位及其对生物学功能的影响仍存在诸多不确定性。该文综述GPER在细胞膜、内质网膜以及可能的线粒体定位上的研究进展, 探讨其在肿瘤发生与转移、代谢调控、心血管保护以及神经系统功能中的作用机制, 并分析GPER细胞内定位如何影响其生物学功能, 提出关于定位机制调控及其临床应用潜力的未来研究方向, 以期为临床治疗提供新的靶点。

关键词 G蛋白偶联雌激素受体; 细胞内定位; 生物学功能; 临床治疗

Advances in Dynamic Regulation of GPER Subcellular Localization and Biological Functions: from Molecular Mechanisms to Therapeutic Targets

HUANG Xianming¹, ZHOU Yutao², LIU Jing³, CHEN Huijuan⁴, LIU Liyan⁵, YU Tenghua⁶, XIONG Meixue^{7*}

(¹Department of Pathology, Jiangxi Cancer Hospitals & Institute, Nanchang 330029, China; ²School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; ³School of Pharmacy, Nanchang University, Nanchang 330006, China; ⁴Department of Oncology, the First Hospital of Nanchang, Nanchang 330008, China; ⁵Pharmacy Department, Jiangxi Cancer Hospitals & Institute, Nanchang 330029, China; ⁶Department of Breast Tumor Surgery, Jiangxi Cancer Hospitals & Institute, Nanchang 330029, China; ⁷Department of General Surgery, the People's Hospital of Gongqing City, Jiujiang 332020, China)

Abstract The GPER (G protein-coupled estrogen receptor) has garnered significant attention in biomedical research as a novel estrogen receptor in recent years. Its unique intracellular localization not only enables it to play a vital role in cellular signaling but also demonstrates a diverse range of biological functions. Despite the increasing focus on GPER, there remain many uncertainties regarding its specific localization within various organelles and the subsequent impact on its biological functions. This review discusses the research progress of GPER localization in the cell membrane, endoplasmic reticulum membrane, and potential mitochondrial localization. It explores the mechanisms by which GPER is involved in tumorigenesis and metastasis, metabolic regulation, cardiovascular

收稿日期: 2025-03-18

接受日期: 2025-06-17

国家自然科学基金(批准号: 82160565)、江西省赣鄱俊才支持计划——主要学科学术和技术带头人项目(批准号: 20232BCJ23035)、江西省教育厅一般项目(批准号: GJJ2203532)、江西省中医药管理局科技计划一般项目(批准号: 2023B1281)和江西省肿瘤医院院内基金(批准号: 2021J16)资助的课题

*通信作者。Tel: 15070920181, E-mail: xiongmeixue2025@163.com

Received: March 18, 2025

Accepted: June 17, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82160565), the Jiangxi Province Ganpo Talent Support Program—Key Academic and Technical Leaders in Major Disciplines Project (Grant No.20232BCJ23035), the General Projects of Jiangxi Provincial Department of Education (Grant No.GJJ2203532), the General Project of Jiangxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (Grant No.2023B1281), and the Open Research Fund of Jiangxi Cancer Hospital & Institute (Grant No.2021J16)

*Corresponding author. Tel: +86-15070920181, E-mail: xiongmeixue2025@163.com

protection, and neurological functions. Additionally, it analyzes how GPER's intracellular localization influences its biological activities and proposes future research directions regarding the regulatory mechanisms of localization and its clinical application potential, aiming to provide new targets for clinical therapy.

Keywords GPER (G protein-coupled estrogen receptor); intracellular localization; biological function; clinical treatment

G蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor, GPER)是一个七次跨膜的G蛋白偶联受体,与经典的核雌激素受体(如estrogen receptor α/β , ER α /ER β)不同,其主要存在于细胞膜和内质网膜上,能够迅速响应外界的雌激素信号,介导多种生物学效应^[1]。这种快速的信号转导特性使得GPER在调节细胞生长、迁移、凋亡等生理过程中发挥着重要作用^[2]。此外,GPER的表达和功能在多种生理和病理状态下均有显著变化,尤其是在肿瘤、代谢疾病、心血管疾病及神经系统疾病中,GPER被认为是新的治疗靶点。

研究表明,GPER可以通过多条信号通路影响细胞的生物学行为。例如,GPER激活能够促进内源性Ca²⁺的释放,激活磷脂酶C(phospholipase c, PLC)和磷酸肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)信号通路,从而影响神经元的生长和突触可塑性^[3]。同时,GPER还与经典的雌激素受体ER α 和ER β 共同参与调控细胞增殖、迁移和凋亡等多种生物学过程,这为理解雌激素信号通路的复杂性提供新的视角^[4]。亦有研究提示GPER激活能够抑制肿瘤细胞的增殖和转移,且其在多发性骨髓瘤中的抗肿瘤活性得到了证实^[5]。综上所述,探索GPER在不同组织和细胞类型中的作用差异,以及在生理和病理状态下的功能,能帮助我们更好地理解雌激素信号通路的复杂性和多样性^[6]。

1 GPER的结构及背景

1.1 GPER的结构

G蛋白偶联雌激素受体,也称为GPR30,是一种单一的受体蛋白,而非一类受体。它由人类GPER基因编码,属于G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)家族,具体分类为视紫红质样(rhodopsin-like) A类受体,特征为七次跨膜 α -螺旋结构和保守的信号转导基序^[7]。这一类GPCR包括视紫红质、趋化因子受体等,是最大的GPCR亚家族。GPER的序列与IL8等趋化因子受体有约30%的同源性,但其功能独

特,主要介导雌激素的快速信号转导^[8]。GPER的信号转导途径包括激活腺苷酸环化酶、促进环腺苷单磷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的生成、引发Ca²⁺动员,以及激活MAPK(mitogen-activated protein kinase)/ERK(extracellular signal-regulated kinase)通路,这些均为非基因组效应的典型特征^[9]。GPER基因位于7号染色体,跨度为11 608个碱基,并且基因结构包括3个外显子以及至少1个功能性内含子,其中第二内含子含有已鉴定的AP-1转录调控位点,支持其可能的调控区域功能。GPER的氨基酸序列和结构模型表明,其全长375个氨基酸,在细胞膜上形成经典的七次跨膜区域。由于不同糖基化水平和受体二聚化,其分子量可在42 kDa到124 kDa之间变化^[10]。GPER主要结合雌二醇,介导雌激素的快速非基因组效应,与传统的核雌激素受体(ER α 和ER β)不同(图1),后者主要通过转录调控发挥作用^[11]。

1.2 GPER的背景

1996年,OWMAN与同事^[12]首次从活化的Burkitt淋巴瘤B细胞中通过寡核苷酸探针和PCR策略鉴定出一个新的7TM GPCR,当时命名为CMKRL2,该受体在淋巴瘤细胞、脑及外周组织中均有表达,但研究并未确定其配体。而后CARMECI等^[13]在1997年利用MCF-7(ER⁺)与MDA-MB-231(ER⁻)乳腺癌细胞系的差异cDNA文库,克隆到一条与GPCR同源的序列,命名为GPCR-Br(即GPR30),该基因在ER⁺细胞系中高表达,在ER⁻细胞系中低或不表达,提示其与雌激素应答相关。接下来,在1997至1998年间,O'DOWD等^[14]分别采用基因捕获和同源探针杂交策略,在多种组织中再次鉴定并克隆出GPR30,报道其广泛的组织表达模式,但仍未明确其配体^[15]。

在2000年以后,GPER的研究有了良好的进展。在2000年,FILARDO等^[16]通过使用GPR30特异性抗体和分子抑制,证明17 β -雌二醇诱导的ERK-1/2磷酸化完全依赖GPR30表达,并通过释放胞外HB-EGF实现表皮生长因子受体(epidermal growth factor recep-

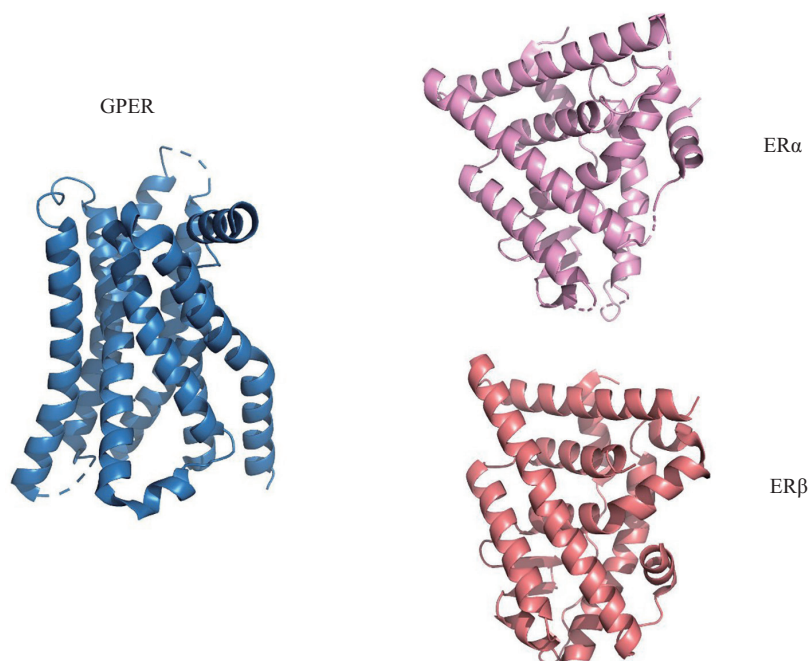


图1 GPER与ER的3D结构对比

Fig.1 Comparison of the 3D structures of GPER and ER

tor, EGFR)的跨激活,从而触发MAPK通路活化。该研究未检测到经典ER α /ER β 的参与,首次将GPR30与雌激素非基因组信号转导直接关联^[17]。接下来,在2005年THOMAS等^[18]在ER的SKBR3细胞膜分离物中,通过配体结合实验发现一个单一、可置换的高亲和力雌二醇结合位点,该位点仅在表达GPR30的细胞中出现,进一步证明其为真正的膜雌激素受体^[18]。此后REVANKAR等^[19]也使用荧光标记E2衍生物确认GPR30与雌二醇相互作用,并揭示其胞内定位特点。而在2007年,国际药理学联盟将GPR30正式更名为GPER,以反映其雌激素受体的功能地位^[15]。

2 GPER的亚细胞定位

2.1 细胞膜定位

GPER在细胞膜上主要参与调控细胞的信号转导。通过与雌激素结合后,启动多条下游信号转导通路(如G蛋白等),从而激活快速反应机制使得GPER能够在细胞内迅速引发生理变化,影响细胞的生存和发展^[20]。GPER激活被发现与细胞增殖、迁移和凋亡等过程密切相关,同时还通过参与调控细胞骨架重组,影响肿瘤细胞的形态和运动能力^[21]。研究表明,GPER不仅通过经典的G蛋白信号通路影响细胞功能,还激活磷脂酰肌醇-磷

脂酶C和Rho/ROCK(rho-associated protein kinase)通路等途径,促进细胞内信号的快速传递以及影响细胞的发展。在神经系统中,GPER通过调节神经元间的信号传递,促进神经元的生长和功能,这对于神经发育和修复具有重要意义^[22]。GPER在细胞间的相互作用中也可通过调节细胞因子和生长因子的释放,影响免疫细胞的活动和功能,从而在免疫反应中发挥作用。此外,GPER的激活还涉及第二信使系统的调节,促进细胞内第二信使(如cAMP和Ca²⁺)的生成,从而调控细胞的生理反应。因此,GPER在细胞膜上的定位和其对第二信使系统的激活,揭示了它在细胞信号转导和细胞间通讯中的生物学意义。

2.2 内质网膜定位

内质网膜是细胞内重要的膜结构,负责蛋白质合成、脂质代谢和Ca²⁺稳态的调节。GPER作为一种膜结合的ER,可调控细胞内Ca²⁺的稳态,其通过影响PLC途径促进内质网内Ca²⁺的释放,并通过细胞膜上的钙通道引导外部钙的进入,从而引发细胞内钙浓度的快速上升^[23]。值得注意的是,这种Ca²⁺的动态变化不仅影响细胞的代谢活动,还在神经元的生长和发育中发挥重要作用,这一过程与内源性钙储存的释放密切相关^[24]。与此同时,GPER在内质网应激反应中的作用也在日益凸显。研究发

现, GPER可以通过调节内质网应激相关的信号通路, 促进细胞对内质网应激的适应^[25]。当内质网应激发生时, GPER可能通过激活下游信号通路, 促进细胞对压力的适应性反应, 从而帮助细胞恢复内质网的稳态^[26]。GPER激活还能增强细胞对内质网应激的反应, 促进内质网应激相关蛋白(如GRP78、ATF6和CHOP等)的表达, 而这些蛋白在维持内质网的功能中起着重要作用^[27]。此外, 在内质网自噬过程中GPER同样也扮演着关键角色。GPER影响内质网自噬的启动和进行, 进而影响细胞的自噬平衡。GPER还通过调节内质网与其他细胞器(如线粒体)之间的相互作用, 促进自噬体的形成和成熟, 从而有效清除受损的内质网成分和维持细胞的内环境稳定^[28]。

2.3 线粒体相关定位

线粒体参与能量代谢、细胞凋亡及多种生物学过程, 而GPER可以通过调节线粒体的功能来影响细胞的能量代谢和抗氧化能力。研究表明, GPER通过调控细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平, 显著影响线粒体的能量代谢, 从而促进线粒体内ATP的生成, 改善细胞的能量供应; GPER还可能通过影响线粒体膜的完整性和功能, 进一步调节细胞的能量代谢状态, 并通过抑制凋亡信号通路来保护细胞免受凋亡的影响^[29]。如GPER通过调节细胞内 Ca^{2+} 的释放和线粒体膜电位, 减少了凋亡相关蛋白(如Caspase-3与Caspase-9)的表达量, 从而降低了细胞凋亡的发生^[30]。在神经系统中, GPER的激活能够显著提高神经元的存活率, 减少神经损伤, 这可能与GPER介导的内源性信号通路有关^[31]。同时, GPER通过调节线粒体功能和 Ca^{2+} 内流, 促进神经元的生存和功能恢复, 而在缺血或氧化应激等损伤条件下, GPER的保护作用显得尤为明显^[32]。

2.4 细胞核外周定位

GPER在细胞核外周的定位使其能够有效地参与核外的信号转递。在核外的信号传递中, GPER通过与细胞膜及细胞质中的信号转导分子相互作用, 调节细胞的增殖、迁移和凋亡。如GPER能够通过PLC β -PKC(phospholipase c beta-protein kinase c)和Rho/ROCK-LIMK-Cofilin信号通路重组细胞骨架, 调节F-actin的表达, 从而影响细胞的形态和迁移能力。同时, GPER与内源性雌激素结合后, 迅速激活下游信号通路, 导致细胞内 Ca^{2+} 浓度升高, 从而影响

细胞的生理活动^[22]。GPER在细胞核外周的定位也与表观遗传调控密切相关。GPER激活与H3K4me3的表达呈正相关, 而后者被认为是肿瘤抑制基因的表达标记, 能够促进卵巢肿瘤抑制基因的表达以及抑制细胞的增殖和迁移^[33]。此外, GPER还通过调节非编码RNA的表达影响基因的转录后调控, 从而参与多种生物过程的调节^[34]。因此, GPER在细胞核外周定位与细胞对外界信号的响应密切相关, 提示其介导非基因组效应的复杂性。

2.5 细胞核定位

GPER在细胞核的定位对于基因表达的调控具有重要的生物学意义。转录因子是调控基因表达的重要蛋白质, GPER在细胞核中的定位使其能够直接影响这些转录因子的活性。GPER的激活可以促进某些转录因子(如TAZ)的核定位和活性, 进而增强与细胞迁移和增殖相关的基因表达^[35]。GPER还可通过调节与转录相关的酶和蛋白质的活性, 改变基因的转录状态, 从而影响细胞的生物学过程。例如, GPER与转录因子T-bet(T-box expressed in T cells)和胚层决定因子(eomesodermin)相互作用, 影响T-bet和脱中胚蛋白(eomesodermin, Eomes)的细胞核定位比率, 从而调控其在不同T细胞中的活性^[36]。同时, GPER还促进转录因子MRTF-A的核定位, 进而影响血清反应因子的转录活性, 而这一过程在细胞迁移和肿瘤发展中具有重要意义^[37]。此外, GPER还可能通过调节转录因子的磷酸化状态, 从而在细胞内形成复杂的信号网络, 调控细胞的生理和病理过程^[38]。

3 GPER定位与生物学功能调控

3.1 肿瘤相关生物学功能

3.1.1 肿瘤生长 GPER通过非基因组信号通路调节细胞的生长和增殖。GPER的表达与肿瘤的恶性临床病理特征呈正相关, 在ER阴性乳腺癌中, GPER高表达与肿瘤的侵袭性和转移能力显著相关^[31]。GPER激活通过调节细胞周期相关蛋白(如Cyclin D1和CDK4)促进细胞周期的进展, 从而增强肿瘤细胞的增殖能力^[39]。GPER还通过影响PI3K/苏氨酸蛋白激酶(threonine kinase, AKT)、MAPK/ERK和EGFR, 增强细胞对生长因子的反应, 进一步促进细胞增殖^[40]。

3.1.2 肿瘤转移 GPER对肿瘤细胞迁移能力的调节主要通过影响细胞骨架重组及黏附分子的表达来实

现^[41]。研究发现, GPER促进肿瘤细胞迁移和侵袭, 而GPER的高表达与多种肿瘤的转移能力显著相关^[42]。GPER通过调节Rho/ROCK-LIMK-Cofilin等通路来影响细胞的运动性和侵袭性, 进而促进肿瘤转移。在乳腺癌细胞中, GPER的激活与细胞迁移和侵袭能力的增强密切相关^[43]。GPER还通过调节细胞骨架蛋白(如肌动蛋白和微管蛋白)的重组, 影响细胞的形态和运动能力^[44]。此外, GPER上调黏附分子(如整合素和钙黏蛋白)的表达, 增强肿瘤细胞与基质的黏附性, 从而促进肿瘤细胞的转移。

3.1.3 肿瘤微环境重塑 GPER在肿瘤微环境的重塑中发挥着关键作用, 其主要表现在肿瘤相关成纤维细胞(carcinoma-associated fibroblasts, CAFs)及肿瘤浸润淋巴细胞的功能调节方面。研究显示, GPER通过调节CAF的功能, 改变肿瘤微环境的特征, 进而影响肿瘤的生长和转移^[45]。GPER促进CAF的增殖和分泌生长因子, 从而增强肿瘤细胞的生存能力和增殖速率。同时, GPER通过调节免疫细胞的浸润分布和功能, 影响肿瘤的免疫微环境和免疫逃逸机制, 进一步改变肿瘤微环境的动态平衡, 从而影响肿瘤的进展和治疗。此外, GPER激活改变肿瘤微环境中细胞间相互作用, 促进肿瘤细胞的生长和转移^[44]。

3.1.4 其他肿瘤表型 GPER在不同类型肿瘤中可能表现出双重作用, 其免疫调节效应及与耐药性、血管生成和凋亡抵抗的关系也逐渐被揭示。例如, 在某些情况下, GPER的激活可能促进肿瘤的生长和转移, 而在其他特殊情况下, 它却发挥抑制作用^[46]。此外, GPER与抗肿瘤药物耐药性的关系也逐渐被揭示。研究显示, GPER的高表达可能与临床药物耐药性密切相关。在乳腺癌和卵巢癌中, GPER介导的肿瘤细胞迁移和侵袭作用尤为显著。此外, 在肿瘤血管生成方面, GPER亦被认为参与肿瘤微环境的重塑, 从而影响肿瘤的血供和生长^[47]。

3.2 代谢功能调控

3.2.1 脂质代谢 GPER在脂肪组织中的作用日益受到关注, 尤其是在脂肪细胞的分化与凋亡调控机制方面。研究表明, GPER能够促进前脂肪细胞向成熟脂肪细胞的转化, 而这一过程与脂肪细胞内脂质的积累密切相关; 同时, GPER特异性激动剂G1促进小鼠脂肪细胞的脂肪生成, 增加脂肪酸的合成和储存, 减少脂肪酸的氧化, 从而影响整体能量平衡^[48]。不仅如此, GPER还参与调控脂肪细胞的凋亡, 过量

的脂肪细胞凋亡可能导致脂肪组织的功能失调, 进而引发代谢性疾病(如肥胖和糖尿病等)^[49]。此外, 在肥胖和代谢性综合征中, GPER还参与胰岛素抵抗的调节, 它通过改善胰岛素的信号转导, 改善胰岛素抵抗, 从而影响脂质代谢的动态平衡^[50]。

3.2.2 能量代谢 GPER在能量代谢中扮演着重要角色。特别地, 它与线粒体功能之间存在相互作用。通过这种相互作用, GPER促进线粒体的生物合成和功能, 从而提高细胞的能量代谢效率^[48]。GPER不仅通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路, 抑制雷帕霉素作用机制靶蛋白激酶(mechanistic target of rapamycin kinase, mTOR)信号通路的过度活跃调节细胞的能量平衡, 还能调节AMPK的活性, 进而促进细胞的能量代谢和脂质氧化^[51]。在能量缺乏状态下, AMPK的激活促进脂肪酸氧化和抑制脂肪合成, 这有助于维持能量的稳态。此外, 在小鼠模型中, G1提高能量消耗, 降低体脂肪含量, 并改善葡萄糖代谢, 这些效应都与AMPK的激活调节密切相关^[52]。

3.2.3 肝脏代谢 GPER在肝脏中对糖代谢及糖尿病所产生的影响也引起了广泛的关注。研究表明, GPER促进肝脏对葡萄糖的利用, 抑制肝脏的糖异生过程, 从而降低血糖水平; 同时, GPER还与胰岛素信号通路密切相关, 能够增强胰岛素的作用, 改善胰岛素抵抗状态^[31]。此外, GPER激活还能够提高肝细胞对胰岛素的敏感性, 降低血糖水平。在糖尿病模型中, G1表现出显著的降糖效果, 这提示GPER可能作为糖尿病治疗的新靶点^[52]。

3.3 心血管保护功能

3.3.1 促进一氧化氮生成 GPER在心血管系统对促进一氧化氮(nitric oxide, NO)的合成方面发挥着重要的作用。NO是一种重要的内源性血管扩张因子, 能够改善血管功能, 降低血压, 从而对心血管健康产生保护作用^[53]。具体来说, GPER激活内源性信号通路, 增强内皮细胞对雌激素的反应, 而这一过程涉及到PI3K/AKT信号通路的激活, 进而导致内皮一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的磷酸化, 增加NO的释放。表儿茶素亦被证明能够通过GPER来激活eNOS, 进而改善血管舒张功能^[54]。GPER还与抗氧化和抗炎作用相关, 这进一步增强了其在心血管保护中的作用^[55]。此外, GPER在心脏应激反应中也起着调节作用, 通过调节内源

性NO水平,减轻心脏的氧化应激反应,进一步保护心脏功能^[55]。因此,通过调节NO的合成,GPER能够在一定程度上抑制心血管疾病(如动脉硬化和高血压等)的发生与发展。

3.3.2 抗动脉粥样硬化 动脉粥样硬化是一种常见的心血管疾病,而GPER的抗炎及抗氧化特性对内皮功能的保护作用在抗动脉粥样硬化中显得尤为重要。GPER抑制炎症因子的释放,减少动脉内皮细胞的损伤,并通过调节抗氧化酶的表达,减少ROS的生成,从而减缓动脉粥样硬化的进展^[56]。GPER还通过增强内皮细胞的抗氧化能力,减少氧化应激对血管的损伤,从而进一步保护血管健康。GPER调控的抗炎作用不仅能够改善血管内皮的完整性,还能减缓动脉粥样硬化的进程,为心血管疾病的预防提供新的策略。

3.3.3 心脏保护 研究表明,GPER能够通过调节心肌细胞的Ca²⁺信号,降低心脏的收缩性,从而减轻心脏在应激状态下的损伤^[57]。在应激诱导的心脏损伤模型中,G1显著改善心脏的功能,通过调节AMPK信号通路和促进细胞存活信号的转导,降低心肌细胞的凋亡率,并减少心脏缺血再灌注的损伤^[58]。GPER通过调节心脏的代谢状态和氧化应激水平,能够有效保护心脏免受长期压力负荷的影响,显示出其作为心脏保护靶点的潜力。GPER还促进NO的合成,优化心脏血流灌注,从而改善心脏功能^[59]。而GPER这种保护作用不仅局限于女性,男性心脏在GPER的调节下同样受益,提示GPER对各种人群的心脏病理中起着重要作用^[60]。

3.4 神经系统功能

3.4.1 突触可塑性 GPER通过调节突触的形态变化和功能,影响学习记忆过程。通过调控PI3K/AKT信号通路,促进突触生长因子的表达,从而增强突触的可塑性和记忆能力;同时,GPER在海马体中还通过调节细胞骨架重组,促进突触的形成与稳定,从而参与学习和记忆的调控。其介导的信号通路能够促进突触后致密区的形成,提高突触传递效率,最终影响学习和记忆过程^[61]。此外,研究还发现,GPER在不同性别的动物模型中表现出不同的突触调节作用,提示其可能在性别特异性学习和记忆过程中发挥着重要作用^[62]。

3.4.2 神经退行性疾病 GPER在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病(Parkinson's disease, PD)中的保护机制也得到了越来越多的研

究。GPER通过调节PI3K/AKT/GSK-3 β 和ERK1/2信号通路,减轻神经细胞的氧化应激和炎症反应,从而延缓神经退行性疾病的进展^[63]。在AD模型中,GPER的激活可减少 β -淀粉样蛋白的沉积,减少神经元的凋亡,并改善认知功能^[64]。同时,GPER还通过调节NLRP3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3)炎症小体的活化,抑制微胶质细胞的炎症反应,减少运动障碍和认知功能障碍,从而在PD的病理过程中发挥保护作用^[65]。

3.4.3 神经炎症 在调节神经炎症反应中,GPER通过抑制促炎细胞因子的释放,促进抗炎细胞因子的表达,从而调节微胶质细胞的极化状态,进而减轻神经炎症。GPER通过调节Annexin A1(一种由人类基因ANXA1编码的蛋白质)的表达,增强小胶质细胞对凋亡细胞的吞噬能力,并促进其向抗炎表型转化^[66]。在缺血性脑损伤模型中,GPER被证明能够抑制M1型小胶质细胞的极化,同时促进M2型小胶质细胞的极化,从而减轻脑组织的炎症损伤^[67]。

3.5 生殖系统功能

GPER在卵巢中的表达与卵泡发育和成熟密切相关。在斑马鱼模型中,GPER突变体的雌性表现出显著降低的生育能力,并且伴随着卵泡发育受阻和卵黄蛋白合成减少,这表明GPER在调控卵巢功能和卵泡发育中发挥着调控作用^[68]。在雌激素的作用下,GPER能够通过非基因组途径激活多种信号通路,促进卵巢细胞的增殖和存活,进而影响卵子的成熟和排放。此外,GPER在子宫内膜的发育和功能中也起着调控作用,通过影响子宫内膜的增生和分泌功能,维持妊娠^[69]。在妊娠早期GPER的表达水平显著增加,提示其在妊娠过程中可能具有重要调节作用。

3.6 骨骼系统功能

GPER在骨骼系统中的功能同样引人注目,特别是在骨代谢和骨质疏松症的研究中。研究表明,GPER通过cAMP/PKA/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)信号通路调节细胞周期相关因子(如Cyclin D1和Cyclin E1)的表达,进而促进成骨细胞的分化和矿化,增强骨密度^[70]。GPER能够促进骨髓间充质干细胞的增殖和分化,增强成骨细胞的功能,从而促进骨形成^[71]。同时,GPER在骨质疏松症的模型中显示出其保护作用,通过调节AMPK和AKT信号通路影响骨代谢,表明其在骨质疏松症的预防和治疗中应用价值^[72]。而在一些动

物模型中, GPER的选择性激动剂能够改善骨代谢异常, 降低骨折风险, 伴随显著提高成骨细胞的矿化标志物(如碱性磷酸酶、骨钙素和类型I胶原)的表达水平。

4 GPER未来研究方向

4.1 亚细胞定位机制调控

近年来, 越来越多的信号分子被发现与 GPER 的定位和功能密切相关。雌激素及其类似物通过 GPER 激活下游信号通路, 进而调节细胞增殖、迁移和凋亡等生物学过程^[73]。同时, GPER 与内源性信号分子(如细胞因子和趋化因子)的相互作用, 也被认为在肿瘤免疫逃逸中起着重要作用。不仅如此, 运输蛋白在 GPER 的细胞定位中也发挥着至关重要的作用。研究发现, GPER 的内源性调控与多种运输蛋白的相互作用密切相关^[11]。例如, RAB11A 虽然作为一种小 GTP 参与 GPER 的回收和再循环, 从而影响其在细胞膜上的定位和功能^[74]。这些运输蛋白不仅负责将 GPER 从内质网转运到细胞膜, 还可能参与其在膜上的定位和功能调节。研究表明, EGF 通过上调 RAB11A 的表达来增强 GPER 在细胞膜上的定位^[75]。某些特定的核转运蛋白被发现能够介导 GPER 的核转运, 从而影响其在细胞内的信号转导能力^[76]。此外, 特定的 miRNAs 能够通过靶向 GPER 的 mRNA, 调节其表达水平, 从而影响 GPER 在细胞内的定位和功能^[77]; lncRNAs 也被发现能够通过与 GPER 的直接相互作用, 影响其在细胞内的分布。

4.2 生物功能多样性调控机制

GPER 在细胞膜和内质网中的定位对其与其他信号通路的交互具有重要影响。GPER 通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 促进细胞增殖和生存, 而在细胞应激或凋亡信号的情况下, GPER 的激活可能会诱导细胞凋亡^[78]。同时, GPER 的信号转导还与细胞内 Ca^{2+} 的动态变化密切相关, Ca^{2+} 的释放和流入是其调控细胞功能的关键环节^[79]。在乳腺癌细胞中, GPER 的激活促进转录辅助因子 TAZ 进入细胞核, 从而增强其转录活性^[80]。同时, 在性腺细胞中, GPER 与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 共同参与调控类固醇激素的合成^[81]。

4.3 临床应用潜力

靶向 GPER 药物可以通过调节细胞增殖、凋亡和迁移等生物学过程, 发挥抗肿瘤作用。结合新兴

的药物递送系统, 如纳米载体技术或者设计特异性高的 GPER 靶向药物, 可以进一步提高药物在肿瘤微环境中的浓度和疗效^[76]。此外, GPER 靶向药物与其他治疗手段的联合使用, 也能最大化地提高治疗效果, 如靶向 GPER 与传统化疗药物或免疫检查点抑制剂联合使用, 能够产生协同效应, 以提高对肿瘤的抑制作用^[82]。目前已知的 GPER 靶向药物分为两类(表1): 一类为 GPER 的激动剂, 如 G1、LNS8801、他莫昔芬(Tamoxifen)、雷洛昔芬(Raloxifene)和氟维司群(Fulvestrant)等。其中 G1 主要用于糖尿病和肥胖等代谢疾病和癌症的预临床研究, G1 通过阻断微管蛋白聚合作用抑制卵巢癌细胞增殖^[83], 但在大鼠 C6 胶质母细胞瘤细胞中促进增殖^[84]。而 LNS8801 是唯一处在 I/II 期临床试验阶段的 GPER 靶向药物^[47], 其专门针对转移性葡萄膜黑色素瘤, 该药物在 15 名患者中具有良好的耐受性, 并表现出抗肿瘤活性。LNS8801 通过上调 p53 和 p21 诱导 G₂/M 期阻滞, 并增强 PD-L1 敏感性。Tamoxifen 和 Raloxifene 是选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs), Fulvestrant 是选择性雌激素受体降解剂(selective estrogen receptor degraders, SERDs), 其在 GPER 上都表现为激动剂, 可激活 GPER 介导的非基因组雌激素信号通路^[85]。CHAN 等^[86]发现 GPER 介导的信号对乳腺癌干细胞(breast cancer stem cells, BCSC)“干性”维持至关重要, 而 Tamoxifen 通过 GPER 路径可促进 BCSC 存活。CATALANO 等^[87]的研究证实, Tamoxifen 通过 GPER 通路上调芳香化酶的表达, 为 Tamoxifen 耐药的乳腺癌细胞生长提供了持续的内源性雌激素合成来源。这一机制提示 GPER 在 ER 阳性乳腺癌中的潜在临床应用价值。临床试验显示, Raloxifene 在四年治疗中将 ER 阳性侵袭性乳腺癌的发病风险降低约 72%。并且在乳腺癌模型中, Raloxifene 通过 GPER 介导的途径显著抑制三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)肿瘤生长并下调表皮生长因子受体表达, 促进肿瘤细胞凋亡^[88]。在 ER α -缺失的人子宫内膜癌 Hec50 细胞中, Raloxifene 依然通过 GPER 触发细胞响应, 影响细胞增殖和迁移, 提示其在 ER 阴性子宫内膜癌治疗中的潜在定位价值^[89]。Biomed Central 的研究指出, 长期 Fulvestrant 处理可上调乳腺癌细胞中 GPER 和 CDK6 表达, 涉及组蛋白甲基转移酶和去乙酰酶等表观调控复合体, 促进耐药表型, 表明其在 ER 阳性乳腺癌细

表1 GPER的靶向药物(激动剂和拮抗剂)

Table 1 GPER targeting drugs (agonist and antagonist)

分类	药物	研究阶段	疾病的应用	参考文献
Category	Drugs	Research phase	Disease application	References
GPER agonist	G1	Preclinical research	Ovarian cancer	[83-84]
	LNS8801	IB clinical trial	Melanoma	[47]
	Tamoxifen	Clinical applicated	Breast cancer	[86-87]
	Raloxifene	Clinical applicated	Breast cancer	[88-89]
	Fulvestrant	Clinical applicated	Breast cancer	[90]
GPER antagonist	G15	Preclinical research	Non-small cell lung cancer	[91]
	G36	Preclinical research	Non-small cell lung cancer and endometrial cancer	[9,92]
	CIMBA	Preclinical research	Cholesterol gallstone disease	[93]

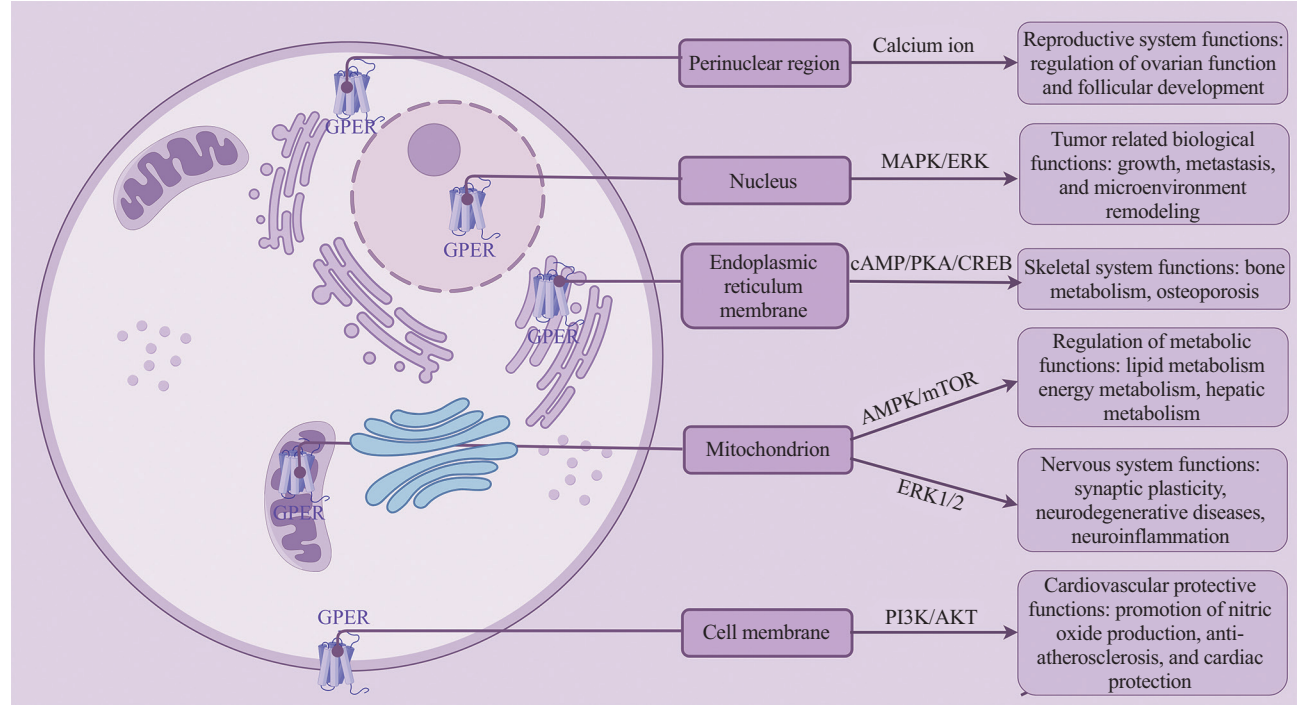


图2 GPER亚细胞定位及其生物学功能

Fig.2 Subcellular localization and biological function of GPER

胞中的疗效^[90]。另一类则是GPER的拮抗剂, 如G15、G36和CIMB等。这三者都处于预临床阶段, 在雌激素或G1处理的小鼠肺腺癌模型中, G15处理组肿瘤结节数与肿瘤指数显著下降^[91]。而在尿素甲酯诱导的小鼠肺癌模型中, 每周两次给药14周, G15显著抑制肿瘤形成, 支持其对雌激素依赖性肿瘤的预防作用^[91]。在小鼠子宫内膜癌异种移植模型中, G36处理组肿瘤生长显著受抑, 延缓类型子宫内膜癌进展^[92]。而CIMBA化学名为*N*-[2-cyclohexyl-4-(1-methylethyl)phenyl]-4-methoxybenzenemethanamine, 其展现出极佳的受体特异性。在雌二醇诱导的去卵巢小鼠胆固

醇结石模型中, 每日32 μg/kg CIMBA给药8周, 能完全抑制胆结石形成^[93]。CIMBA至今主要用于体内抑制雌激素/GPER介导的胆固醇结石疾病形成, 而尚未见针对肿瘤模型的公开研究。在未来的临床试验中, GPER作为生物标志物在不同肿瘤中的作用, 可为其成为新的靶点提供科学依据^[94]。

5 总结与展望

GPER作为一个新兴的雌激素受体, 其独特的细胞定位和生物学功能为我们提供了全新的视角来理解雌激素信号通路的复杂性(图2)。在未来的研究中,

阐明 GPER 亚细胞定位的动态调控机制是关键环节。通过研究其在细胞内外的定位变化及相关信号通路,并分析其与其他激素及生长因子的交互作用,将有助于深入理解 GPER 在生理及病理条件下的生物学功能。此外, GPER 在临床应用中的潜力也亟待进一步挖掘,需要开展更多的临床试验,以验证其临床相关性,并探索 GPER 作为临床治疗靶点的可行性。

参考文献 (References)

- [1] CHEVALIER N, HINAULT C, CLAVEL S, et al. Gper and testicular germ cell cancer [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 600404.
- [2] BUSHI A, MA Y, ADU-AMANKWAAH J, et al. G protein-coupled estrogen receptor biased signaling in health and disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2025, 269: 108822.
- [3] PEÑA-GUTIÉRREZ K M, HERNÁNDEZ-ORTEGA K, BELLO-ALVAREZ C, et al. Expression and estrogen regulation of g protein-coupled estrogen receptor in human glioblastoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(5): 397.
- [4] KHAN S U, AHMED N, CHUAH L H, et al. G protein-coupled estrogen receptor-1: homology modeling approaches and application in screening new gper-1 modulators [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2022, 40(7): 3325-35.
- [5] GALLO CANTAFIO M E, TORCASIO R, SCIONTI F, et al. Gper1 activation exerts anti-tumor activity in multiple myeloma [J]. *Cells*, 2023, 12(18): 2226.
- [6] NATALE C A, MERCADO S, ZHUANG R, et al. Lns8801: an enantiomerically pure agonist of the g protein-coupled estrogen receptor suitable for clinical development [J]. *Cancer Res Commun*, 2025, 5(4): 556-68.
- [7] TORRES-LÓPEZ L, OLIVAS-AGUIRRE M, DOBROVINSKAYA O. The g protein-coupled estrogen receptor gper in the development and progression of cancer [J]. *Receptors*, 2024, 3(2): 220-54.
- [8] PROSSNITZ E R, MAGGIOLINI M. Mechanisms of estrogen signaling and gene expression via gpr30 [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 308(1/2): 32-8.
- [9] HALL K A, FILARDO E J. The g protein-coupled estrogen receptor (gper): a critical therapeutic target for cancer [J]. *Cells*, 2023, 12(20): 2460.
- [10] MASI M, RACCHI M, TRAVELLI C, et al. Molecular characterization of membrane steroid receptors in hormone-sensitive cancers [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2999.
- [11] XU F, MA J, WANG X, et al. The role of g protein-coupled estrogen receptor (gper) in vascular pathology and physiology [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(9): 1410.
- [12] HAZELL G G, YAO S T, ROPER J A, et al. Localisation of gpr30, a novel g protein-coupled oestrogen receptor, suggests multiple functions in rodent brain and peripheral tissues [J]. *J Endocrinol*, 2009, 202(2): 223-36.
- [13] CARMECI C, THOMPSON D A, RING H Z, et al. Identification of a gene (gpr30) with homology to the g-protein-coupled receptor superfamily associated with estrogen receptor expression in breast cancer [J]. *Genomics*, 1997, 45(3): 607-17.
- [14] O'DOWD B F, NGUYEN T, MARCHESE A, et al. Discovery of three novel g-protein-coupled receptor genes [J]. *Genomics*, 1998, 47(2): 310-3.
- [15] BARTON M, FILARDO E J, LOLAIT S J, et al. Twenty years of the g protein-coupled estrogen receptor gper: historical and personal perspectives [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 176: 4-15.
- [16] FILARDO E J, QUINN J A, BLAND K I, et al. Estrogen-induced activation of erk-1 and erk-2 requires the g protein-coupled receptor homolog, gpr30, and occurs via trans-activation of the epidermal growth factor receptor through release of hb-egf [J]. *Mol Endocrinol*, 2000, 14(10): 1649-60.
- [17] PANDEY D P, LAPPANO R, ALBANITO L, et al. Estrogenic gpr30 signalling induces proliferation and migration of breast cancer cells through ctgf [J]. *EMBO J*, 2009, 28(5): 523-32.
- [18] THOMAS P, PANG Y, FILARDO E J, et al. Identity of an estrogen membrane receptor coupled to a g protein in human breast cancer cells [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(2): 624-32.
- [19] PROSSNITZ E R, ARTERBURN J B, SKLAR L A. Gpr30: a G protein-coupled receptor for estrogen [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 265-266: 138-42.
- [20] KUMAR A, FOSTER T C. G protein-coupled estrogen receptor: rapid effects on hippocampal-dependent spatial memory and synaptic plasticity [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 385.
- [21] HE Y, YANG K, LIU J, et al. Tanshinone iia inhibits triple-negative breast cancer cells mda-mb-231 via g protein-coupled estrogen receptor-(Gper-) dependent signaling pathway [J]. *Dis Markers*, 2023, 2023: 8371623.
- [22] PEMBERTON K, ROSATO M, DEDERT C, et al. Differential effects of the g-protein-coupled estrogen receptor (gper) on rat embryonic (e18) hippocampal and cortical neurons [J]. *eNeuro*, 2022, 9(4): ENEURO.0475-21.2022.
- [23] ZHENG W, SUN Q, LI L, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in hepatic glucose and lipid metabolism and therapeutic strategies for metabolic liver disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt B): 109458.
- [24] HANAFI D, ONYENWOKE R U, KIMBRO K S. The g-protein-coupled estrogen receptor selective agonist g-1 attenuates cell viability and migration in high-grade serous ovarian cancer cell lines [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6499.
- [25] ZHU Y, WEI J, YANG X, et al. Molecular mechanism underlying cardioprotective effect of dehydroepiandrosterone on endoplasmic reticulum stress induced apoptosis in human vascular smooth muscle cells and human umbilical vein endothelial cells [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1496393.
- [26] QU Y, GAO R, WEI X, et al. Correction to: Gasdermin d mediates endoplasmic reticulum stress via fam134b to regulate cardiomyocyte autophagy and apoptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11): 983.
- [27] CHEN G, WEI T, JU F, et al. Protein quality control and aggregation in the endoplasmic reticulum: from basic to bedside [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1156152.
- [28] JIA Z, LI H, XU K, et al. Mam-mediated mitophagy and endoplasmic reticulum stress: the hidden regulators of ischemic stroke [J]. *Front Cell Neurosci*, 2024, 18: 1470144.
- [29] TUTZAUER J, SERAFIN D S, SCHMIDT T, et al. G protein-coupled estrogen receptor (gper)/gpr30 forms a complex with the $\beta(1)$ -adrenergic receptor, a membrane-associated guanylate

- kinase (maguk) scaffold protein, and protein kinase a anchoring protein (akap) 5 in mcf7 breast cancer cells [J]. Arch Biochem Biophys, 2024, 752: 109882.
- [30] HUA Q, CHENG H, YANG Y Q, et al. Role of tpa in corticosterone-induced apoptosis of mouse mural granulosa and oviductal epithelial cells [J]. Cells, 2023, 12(3): 455.
- [31] TALIA M, DE FRANCESCO E M, RIGIRACCIOLO D C, et al. The g protein-coupled estrogen receptor (gper) expression correlates with pro-metastatic pathways in er-negative breast cancer: A bioinformatics analysis [J]. Cells, 2020, 9(3): 622.
- [32] GUHA P, SEN K, CHOWDHURY P, et al. Estrogen receptors as potential therapeutic target in endometrial cancer [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2023, 43(1): 19-26.
- [33] HAN N, HEUBLEIN S, JESCHKE U, et al. The g-protein-coupled estrogen receptor (gper) regulates trimethylation of histone h3 at lysine 4 and represses migration and proliferation of ovarian cancer cells *in vitro* [J]. Cells, 2021, 10(3): 619.
- [34] CIRILLO F, SPINELLI A, TALIA M, et al. Estetrol/gper/serpinb2 transduction signaling inhibits the motility of triple-negative breast cancer cells [J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 450.
- [35] SAITOH M. Transcriptional regulation of emt transcription factors in cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2023, 97: 21-9.
- [36] MCLANE L M, NGIOW S F, CHEN Z, et al. Role of nuclear localization in the regulation and function of t-bet and comes in exhausted cd8 t cells [J]. Cell Rep, 2021, 35(6): 109120.
- [37] ZHAO B, GROSSE R. Optogenetic control of myocardin-related transcription factor a subcellular localization and transcriptional activity steers membrane blebbing and invasive cancer cell motility [J]. Adv Biol, 2021, 5(5): e2000208.
- [38] PAYNE S, NEAL A, DE VAL S. Transcription factors regulating vasculogenesis and angiogenesis [J]. Dev Dyn, 2024, 253(1): 28-58.
- [39] CHUANG S C, CHEN C H, CHOU Y S, et al. G protein-coupled estrogen receptor mediates cell proliferation through the camp/pka/creb pathway in murine bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6490.
- [40] KIM N, KWON J, SHIN U S, et al. Stimulatory anticancer effect of resveratrol mediated by g protein-coupled estrogen receptor in colorectal cancer [J]. Biomol Ther, 2023, 31(6): 655-60.
- [41] TORRES-ALAMILLA P, CASTILLO-SANCHEZ R, CORTES-REYNOSA P, et al. Bisphenol a increases the size of primary mammary tumors and promotes metastasis in a murine model of breast cancer [J]. Mol Cell Endocrinol, 2023, 575: 111998.
- [42] XU T, MA D, CHEN S, et al. High gper expression in triple-negative breast cancer is linked to pro-metastatic pathways and predicts poor patient outcomes [J]. NPJ Breast Cancer, 2022, 8(1): 100.
- [43] MOLINA CALISTRO L, ARANCIBIA Y, OLIVERA M A, et al. Interaction of gper-1 with the endocrine signaling axis in breast cancer [J]. Front Endocrinol, 2025, 16: 1494411.
- [44] TIRADO-GARIBAY A C, FALCÓN-RUIZ E A, OCHOA-ZARZOSA A, et al. Gper: an estrogen receptor key in metastasis and tumoral microenvironments [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14993.
- [45] TALIA M, CIRILLO F, SCORDAMAGLIA D, et al. The g protein estrogen receptor (gper) is involved in the resistance to the cdk4/6 inhibitor palbociclib in breast cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024, 43(1): 171.
- [46] PEPERMANS R A, SHARMA G, PROSSNITZ E R. G protein-coupled estrogen receptor in cancer and stromal cells: functions and novel therapeutic perspectives [J]. Cells, 2021, 10(3): 672.
- [47] AMBROSINI G, NATALE C A, MUSI E, et al. The gper agonist Ins8801 induces mitotic arrest and apoptosis in uveal melanoma cells [J]. Cancer Res Commun, 2023, 3(4): 540-7.
- [48] SHARMA G, PROSSNITZ E R. Targeting the g protein-coupled estrogen receptor (gper) in obesity and diabetes [J]. Endocr Metab Sci, 2021, 2: 100080.
- [49] RAAL F, CUCHEL M. Lipid metabolism [J]. Curr Opin Lipidol, 2023, 34(3): 93-5.
- [50] MOUSAVI S E, RAZMI K, PATIL J G. Sex steroids have opposing effects on heart rate of juveniles, gambusia holbrooki [J]. J Mol Endocrinol, 2023, 71(2): e230021.
- [51] NIU P, SOTO M J, YOON B J, et al. Trimer: Transcription regulation integrated with metabolic regulation [J]. iScience, 2021, 24(11): 103218.
- [52] SHARMA G, HU C, STAQUICINI D I, et al. Preclinical efficacy of the gper-selective agonist g-1 in mouse models of obesity and diabetes [J]. Sci Transl Med, 2020, 12(528): eaau5956..
- [53] GURRALA R, KILANOWSKI-DOROH I M, HUTSON D D, et al. Alterations in the estrogen receptor profile of cardiovascular tissues during aging [J]. Geroscience, 2021, 43(1): 433-42.
- [54] BELLO M, MÉNDEZ-LUNA D, SARMIENTO V, et al. Structural and energetic basis for novel epicatechin derivatives acting as gper agonists through the mmgsa method [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2019, 189: 176-86.
- [55] WANG Z, LIU J, CHEN Y, et al. From physiology to pathology: Emerging roles of gper in cardiovascular disease [J]. Pharmacol Ther, 2025, 267: 108801.
- [56] YAO W, TAO R, WANG K, et al. Icaritin attenuates vascular endothelial dysfunction by inhibiting inflammation through gper/sirt1/hmgb1 signaling pathway in type 1 diabetic rats [J]. Chin J Nat Med, 2024, 22(4): 293-306.
- [57] SHAO Z, SHEN Q, KONG M, et al. Involvement of gpr30 in protection effect of dexmedetomidine against myocardial ischemia/reperfusion injury in rat via akt pathway [J]. Acta Biochim Pol, 2021, 68(1): 119-26.
- [58] FU L, ZHANG H, ONG'ACHWA MACHUKI J, et al. Gper mediates estrogen cardioprotection against epinephrine-induced stress [J]. J Endocrinol, 2021, 249(3): 209-22.
- [59] VALLE M I, CUTINI P H, CEPEDA S B, et al. Direct *in vitro* action of estrone on uterine and white adipose tissue in obesity [J]. Mol Cell Endocrinol, 2024, 583: 112142.
- [60] SANG L, FU L, GAO L, et al. Gper-1 rapid regulation influences p-akt expression to resist stress-induced injuries in a sex-specific manner [J]. Physiol Res, 2024, 73(5): 831-9.
- [61] LUO W, YAN Y, CAO Y, et al. The effects of gper on age-associated memory impairment induced by decreased estrogen levels [J]. Front Mol Biosci, 2023, 10: 1097018.
- [62] LEWITUS V J, BLACKWELL K T. Estradiol receptors inhibit long-term potentiation in the dorsomedial striatum [J]. eNeuro, 2023, 10(8): ENEURO.0071-23.2023.
- [63] UPADHAYAY S, GUPTA R, SINGH S, et al. Involvement of the g-protein-coupled estrogen receptor-1 (gper) signaling pathway in neurodegenerative disorders: a review [J]. Cell Mol Neurobiol,

- 2023, 43(5): 1833-47.
- [64] JIA M, NING F, WEN J, et al. Secoisolariciresinol diglucoside attenuates neuroinflammation and cognitive impairment in female alzheimer's disease mice via modulating gut microbiota metabolism and gper/creb/bdnf pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 201.
 - [65] GU Y, HU Z F, ZHENG D W, et al. Baohuoside i suppresses the nlrp3 inflammasome activation via targeting gper to fight against parkinson's disease [J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155435.
 - [66] LOIOLA R A, WICKSTEAD E S, SOLITO E, et al. Estrogen promotes pro-resolving microglial behavior and phagocytic cell clearance through the actions of annexin a1 [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 420.
 - [67] YU Z, SU G, ZHANG L, et al. Icaritin inhibits neuroinflammation in a rat cerebral ischemia model by regulating microglial polarization through the gper-erk-nf-kb signaling pathway [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 142.
 - [68] WU X J, WILLIAMS M J, KEW K A, et al. Reduced vitellogenesis and female fertility in gper knockout zebrafish [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 637691.
 - [69] SHARMA G, PROSSNITZ E R. Assessment of metabolic regulation by estrogen receptors [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2418: 383-404.
 - [70] JIANG Z, DENG L, LI M, et al. Ginsenoside rg1 modulates pi3k/akt pathway for enhanced osteogenesis via gper [J]. *Phyto-medicine*, 2024, 124: 155284.
 - [71] LIN X, LI L, WU S, et al. Activation of gpr30 promotes osteogenic differentiation of mc3t3-e1 cells: an implication in osteoporosis [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(11): 1751-9.
 - [72] WONG K Y, KONG T H, POON C C, et al. Icaritin, a phytoestrogen, exerts rapid estrogenic actions through crosstalk of estrogen receptors in osteoblasts [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(10): 4706-21.
 - [73] YE S, XU Y, WANG L, et al. Estrogen-related receptor α (err α) and g protein-coupled estrogen receptor (gper) synergistically indicate poor prognosis in patients with triple-negative breast cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 8887-99.
 - [74] ZHANG H, LI C, LU S, et al. The gper is an important factor through which somatic cells regulate oocyte maternal mrna translation and developmental competence [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 290: 138827.
 - [75] ZHANG H, LI C, LU S, et al. The gper is an important factor through which somatic cells regulate oocyte maternal mrna translation and developmental competence [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 290: 138827.
 - [76] WU M, LOU S. Deciphering the influence of estradiol and estrogen receptors on cognitive function: a bibliometric analysis and emerging research trends [J]. *Med Sci Monit*, 2023, 29: e939676.
 - [77] SHI H, XU K, HUANG M, et al. Regulatory mechanism of gper in the invasion and migration of ectopic endometrial stromal cells in endometriosis [J]. *Women Health*, 2024, 64(2): 109-20.
 - [78] AMIRKHOSRAVI L, KHAKSARI M, SANJARI M, et al. The nongenomic neuroprotective effects of estrogen, e2-bsa, and g1 following traumatic brain injury: Pi3k/akt and histopathological study [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2024, 45(1): 1-15.
 - [79] BHEEMANAPALLY K, BRISKI K P. Differential g protein-coupled estrogen receptor-1 regulation of counter-regulatory transmitter marker and 5'-amp-activated protein kinase expression in ventrolateral versus dorsomedial ventromedial hypothalamic nucleus [J]. *Neuroendocrinology*, 2024, 114(1): 25-41.
 - [80] KOTULA-BALAK M, DULIBAN M, PAWLICKI P, et al. The meaning of non-classical estrogen receptors and peroxisome proliferator-activated receptor for boar leydig cell of immature testis [J]. *Acta Histochem*, 2020, 122(3): 151526.
 - [81] SUN Y, LENG P, GUO P, et al. G protein coupled estrogen receptor attenuates mechanical stress-mediated apoptosis of chondrocyte in osteoarthritis via suppression of piezo1 [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 96.
 - [82] ZHANG D, CHEN H, WANG J, et al. Current progress and prospects for g protein-coupled estrogen receptor in triple-negative breast cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1338448.
 - [83] WANG C, LV X, HE C, et al. The g-protein-coupled estrogen receptor agonist g-1 suppresses proliferation of ovarian cancer cells by blocking tubulin polymerization [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(10): e869.
 - [84] GUTIÉRREZ-ALMEIDA C E, SANTERRE A, LEÓN-MORENO L C, et al. Proliferation and apoptosis regulation by g protein-coupled estrogen receptor in glioblastoma c6 cells [J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(1): 217.
 - [85] HSU L H, CHU N M, LIN Y F, et al. G-protein coupled estrogen receptor in breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 306.
 - [86] MOLINA L, BUSTAMANTE F, ORTLOFF A, et al. Continuous exposure of breast cancer cells to tamoxifen upregulates gper-1 and increases cell proliferation [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 563165.
 - [87] CIRILLO F, TALIA M, SANTOLLA M F, et al. Gper deletion triggers inhibitory effects in triple negative breast cancer (tnbc) cells through the jnk/c-jun/p53/noxa transduction pathway [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 353.
 - [88] TAURIN S, ALLEN K M, SCANDLYN M J, et al. Raloxifene reduces triple-negative breast cancer tumor growth and decreases egfr expression [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(3): 785-92.
 - [89] LUO J, LIU D. Does gper really function as a g protein-coupled estrogen receptor *in vivo* [J]? *Front Endocrinol*, 2020, 11: 148.
 - [90] KAMINSKA K, AKRAP N, STAARF J, et al. Distinct mechanisms of resistance to fulvestrant treatment dictate level of er independence and selective response to cdk inhibitors in metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2021, 23(1): 26.
 - [91] LIU C, LIAO Y, FAN S, et al. G-protein-coupled estrogen receptor antagonist g15 decreases estrogen-induced development of non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(3): 283-92.
 - [92] ROUHIMOGHADAM M, LU A S, SALEM A K, et al. Therapeutic perspectives on the modulation of g-protein coupled estrogen receptor, gper, function [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 591217.
 - [93] DELEON C, WANG H H, GUNN J, et al. A novel gper antagonist protects against the formation of estrogen-induced cholesterol gallstones in female mice [J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(5): 767-77.
 - [94] ELIÇORA A, GÜVEN B, ENGİN H, et al. Could serum raftlin and gper-1 levels be new biomarkers for early detection of non-small cell lung cancer [J]? *J Cardiothorac Surg*, 2025, 20(1): 92.