

G蛋白偶联雌激素受体对乳腺癌患者预后和临床病理的影响：系统荟萃分析

刘龙娇，姚宇锋

Effect of G-protein-coupled Estrogen Receptor on Prognosis and Clinicopathological Characteristics of Patients with Breast Cancer: A Systematic Meta-analysis

LIU Longjiao, YAO Yufeng

Department of General Surgery, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital, Nanjing 210000, China

Corresponding Author: YAO Yufeng, Email: yaoyufengdr@aliyun.com

Abstract: Objective In this study, a meta-analysis of the expression of G-protein-coupled estrogen receptor (GPER) in breast cancer (BC) and its role in prognosis was conducted to understand the effect of this expression on the survival and clinicopathological characteristics of patients with BC. **Methods** Identical search strategies were used to search relevant literature in electronic databases updated to November 24, 2022. Individual hazard ratios (HRs) and odds ratios (ORs) with their 95%CI were extracted and pooled to evaluate the strength of the association between positive GPER expression and survival results, the clinicopathological features of patients with BC. Begg's tests, Egger's tests, and funnel plots were used to evaluate publication bias. Heterogeneity and sensitivity were also assessed. All works were completed using Review Manager 5.4.1. **Results** GPER expression had a favorable effect on OS ($HR=0.77$; 95%CI: 0.49-1.22; $Z=1.10$; $P=0.27$) and an unfavorable effect on DFS/RFS/DDFS ($HR=1.03$; 95%CI: 0.64-1.65; $Z=0.13$; $P=0.90$) in patients with BC. GPER expression was not significantly related to the prognosis of patients with BC, and GPER expression was not an independent prognostic factor. Furthermore, GPER expression was significantly associated with TNM staging ($OR=0.31$, 95%CI: 0.06-0.55, $Z=2.43$, $P=0.02$), distant metastasis ($OR=6.82$, 95%CI: 1.89-24.55, $Z=2.94$, $P=0.003$), histological grade ($OR=0.009$, 95%CI: -0.16-0.01, $Z=2.16$, $P=0.03$), ER expression ($OR=1.77$, 95%CI: 1.15-2.72, $Z=2.59$, $P=0.009$), and PR expression ($OR=1.36$, 95%CI: 1.00-1.84, $Z=1.95$, $P=0.05$). **Conclusion** GPER may not be an independent prognostic factor for BC. GPER expression was significantly related to some clinicopathological features of patients with BC, including TNM staging, distant metastasis, histological grade, ER expression, and PR expression.

Key words: GPER; Breast cancer; System meta-analysis; Prognosis; Clinicopathological characteristics

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要：目的 本研究对G蛋白偶联雌激素受体（GPER）在乳腺癌中的表达及其对预后的作用进行荟萃分析，以了解GPER表达对乳腺癌患者生存和临床病理特征的影响。**方法** 使用相同的搜索策略在2022年11月24日更新的电子数据库中搜索相关文献。提取个体风险比（HR）和优势比（OR）及其95%CI并合并，使用Review Manager 5.4.1评估GPER阳性表达与乳腺癌患者生存结果和临床病理特征之间的关联强度，同时进行异质性和敏感性分析。Begg's检验、Egger's检验和漏斗图用于评估发表偏差。**结果** GPER表达对乳腺癌患者OS有利影响（ $HR=0.77$, 95%CI: 0.49-1.22, $Z=1.10$, $P=0.27$ ），对DFS/RFS/DDFS有不利影响（ $HR=1.03$, 95%CI: 0.64-1.65, $Z=0.13$, $P=0.90$ ），但差异均无统计学意义。GPER表达与乳腺癌患者的预后无显著相关性，GPER表达不是BC患者的独立预后因素。此外，GPER的表达与TNM分期（ $OR=0.31$, 95%CI: 0.06-0.55, $Z=2.43$, $P=0.02$ ）、远处转移（ $OR=6.82$, 95%CI: 1.89-24.55, $Z=2.94$, $P=0.003$ ）、组织学分级（ $OR=0.009$, 95%CI: -0.16-0.01, $Z=2.16$, $P=0.03$ ）、ER表达（ $OR=1.77$, 95%CI: 1.15-2.72, $Z=2.59$, $P=0.009$ ）和PR表达（ $OR=1.36$, 95%CI: 1.00-1.84, $Z=1.95$, $P=0.005$ ）有关。**结论**

GPER可能不是乳腺癌的独立预后因素。此外，GPER表达与乳腺癌患者的TNM分期、远处转移、组织学分级、ER表达和PR表达显著相关。

关键词：GPER；乳腺癌；系统荟萃分析；预后；临床病理特征

中图分类号：R737.9

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期：2023-03-13；修回日期：2023-04-09

作者单位：210000 南京，江苏省肿瘤医院，江苏省肿瘤防治研究所，南京医科大学附属肿瘤医院普外科

通信作者：姚宇锋（1979-），男，博士，主任医师，主要从事乳腺癌的综合治疗，E-mail: yaoyufengdr@aliyun.com, ORCID: 0009-0009-2062-9491

作者简介：刘龙娇（1998-），女，硕士在读，主要从事乳腺癌的综合治疗，ORCID: 0000-0002-0927-0280

0 引言

据GLOBOCAN 2020数据报道, 乳腺癌(breast cancer, BC)是世界上最常见的恶性肿瘤^[1]。随着经济的发展, 乳腺癌的发病率和死亡率急剧上升^[2]。2020年, 中国女性乳腺癌新发病例数约占全球的18.41%, 其中多达40%的患者发现时已进展为浸润性乳腺癌^[3]。近年来, 以雌激素信号通路为靶点的多种药物被用于治疗雌激素受体(ER)阳性的乳腺癌, 如选择性雌激素受体调节剂(SERM)(如他莫昔芬)、雌激素受体拮抗剂(如氟维司通)、芳香化酶抑制剂(AI), 包括可逆非甾体药物(如来曲唑、阿那曲唑)和不可逆非甾体药物(如依西美坦)^[4]。

G蛋白偶联雌激素受体(GPER), 原名G蛋白偶联受体30(GPR30), 是一种新发现的选择性雌激素受体。与传统的核受体ER α 和ER β 不同, GPER是一种七跨膜结构域蛋白, 主要介导快速的非基因组反应^[5-8]。研究发现, 传统的雌激素受体调节剂或拮抗剂, 如他莫昔芬和氟维司琼是GPER的兴奋剂^[9]。许多研究表明, GPER的异常表达与乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌的发生和发展密切相关^[10-12]。

Filardo等通过免疫组织化学分析了GPER表达与乳腺癌受体类型和临床病理参数的关系, 结果GPER高表达水平与肿瘤大小、远处转移和HER2过度表达正相关, 表明GPER高表达可能对癌症有独立影响^[13]。随后研究发现GPER表达水平与术后仅接受他莫昔芬治疗的患者无复发生存率呈负相关^[14]。Yu等报道GPER表达水平与更高的磷酸化-ERK1/2水平、分期和更差的临床结果呈正相关^[15]。然而, Chen等报道GPER与更高等级、分期或淋巴结转移呈负相关^[16]。可见, GPER表达水平高常与乳腺癌的临床病理学特征相关, 如肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移、组织学分级和激素受体状态等, 但结论仍存在争议。因此, 目前有必要结合现有数据来系统评估GPER表达在乳腺癌患者中的预后价值。

1 资料与方法

1.1 搜索策略和研究选择

评估GPER表达与乳腺癌患者生存结局或临床病理特征相关性的相关文章摘自PubMed、EMBASE、Science和中国国家知识基础设施(CNKI)数据库, 更新至2022年11月24日。搜索策略使用了以下组合术语: “GPER” or “CMKRL2”

or “FEG-1” or “G-protein coupled estrogen receptor”, “breast cancer” or “breast neoplasm” or “breast tumor”。此外, 还对合格研究的参考列表进行了进一步的手动搜索, 以确定其他相关研究。最初没有采用较低的日期或语言限制, 但对于全文审查和数据分析, 最终只包括英文或中文的论文。为了尽量减少搜索过程中产生的偏差, 扫描了所有相关文章中的参考文献, 以确定其他可能适用的报告。

本文收集了通过免疫组织化学(IHC)检测手术切除的原发性BC患者肿瘤组织(癌组织样而非血样)中GPER蛋白表达(非mRNA表达)对预后影响的已发表研究的完整和全面数据。筛选GPER表达与生存结局或临床病理特征之间的相关性研究。对于GPER表达和生存结果, 必须满足额外的标准以确保本文的高质量: (1)完整的队列研究论文, 评估了GPER蛋白表达与BC临床结果, 包括总生存率(OS)、无病生存率(DFS)、无复发生存率(RFS)、无远处疾病生存率(DDFS)之间的关系; (2)风险比(HR)和95%CI可从论文中获得, 或使用Parmar, Williamson和Tierney基于论文信息开发的方法进行计算; (3)文章的语言为英文和中文。对于GPER表达和临床病理特征, 纳入标准: (1)病例对照研究论文, 评估GPER蛋白表达与BC临床病理特征的关系; (2)文中的数据可用于计算OR和95%CI。排除标准: (1)动物模型的评论、信件或实验; (2)缺乏HR或OR的关键信息; (3)研究的是GPER多态性而不是表达; (4)文章的语言非英文和中文。当一位作者报告了两份或更多关于潜在同一患者群体时, 仅包括最近或完整的研究。合格文献的确认第一步是筛选标题和摘要, 第二步是对整篇文章进行回顾。两名评审员独立确定研究资格, 通过协商一致解决分歧。

1.2 荟萃分析中使用的生存结果和临床病理特征

OS和与乳腺癌复发相对风险相关的数据被认为是我们对BC患者GPER表达与预后之间关系荟萃分析的临床结果。许多研究评估了OS和DFS结果, 或RFS/DDFS。每个结果定义如下: OS, 从诊断到死亡或随访结束的时间; DFS, 从诊断之日到BC首次远处转移或局部复发或随访结束的时间; RFS, 从诊断之日到复发性BC或随访结束; DDFS, 从诊断之日到首次远处转移或随访结束。临床病理特征涉及TNM分期、肿瘤大小、淋巴结状态、远处转移、组织学分级、雌激素受体状态和孕激素受体状态。根据BC的TNM分期分类确定

TNM分期、肿瘤大小、淋巴结状态和远处转移。根据Scaff-Bloom-Richardson组织学分级系统评估组织学分级。

1.3 数据提取

从文章中提取的数据包括：第一作者姓名、发表年份、国家、患者的中位年龄、中位随访时间、研究样本量、GPER阳性百分比、生存结局、HR估计方法、生存分析方法、HR和95%CI、涉及的临床病理特征、OR，如果原始研究中未提及上述信息，则该项目被视为“未报告（NR）”。通过辩论和协商解决研究过程中的不一致。

1.4 质量评估

根据Cochrane非随机研究方法工作组推荐的纽卡斯尔-渥太华质量评估量表（NOS）独立评估研究质量，两名研究者独立评估两份研究。

1.5 统计学方法

所有统计计算均使用Review Manager 5.4.1。HRs和95%CI用作有效值，以测量GPER表达对BC患者生存的影响。一些纳入的研究直接提供了HR和95%CI，当这些统计变量没有明确给出时，我们使用Parmar、Williamson和Tierney。可用数据包括事件总数、每组患者数、对数秩统计量及其P值或O-E统计量（观察事件数与预期事件数之差）。如果唯一现存的生存数据是图形形式的，Kaplan-Meier生存曲线由两名独立研究人员通过Engauge Digitizer version 4.1（free software downloaded from <http://sourceforge.net>）来进行分析计算。通过向作者发送电子邮件获得荟萃分析所需的额外信息和数据，包括没有文章或Kaplan-Meier生存疗法的数据。此外，当单变量和多变量分析都可用时，选择后者进行汇总，因为BC的生存结果受到多种因素的影响。

使用OR及其95%CI组合评估GPER表达与临床病理特征之间的相关性。关键暴露变量为阳性或阴性GPER表达，对照组为阴性。相关的结果变量定义为是否存在高TNM分期、大体积肿瘤、淋巴结浸润、远处转移、高组织学分级、雌激素受体阳性表达和孕激素受体阳性表达。HR或OR>1并且其相应的95%CI和1之间没有重叠意味着GPER阳性表达组的生存率较低，或者GPER表达与临床病理特征之间存在显著关联。

研究之间的异质性通过基于卡方的Q统计检验进行评估。Q检验的 $P>0.10$ 表明研究之间缺乏异质性。同时统计 $I^2=0\sim 40\%$ ，无或中度异质性； $I^2>40\%$ ，显著异质性，以量化研究异质性导致的总

变异比例。如果没有显著的异质性，则使用固定效应模型。否则，使用随机效应模型。通过漏斗图的目视检查评估潜在的发表偏倚，其中 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。通过连续省略的个体研究进行敏感性分析，以检查汇总结果的稳定性。

2 结果

2.1 研究特点

研究共检索了11 995篇文章。通过阅读标题和摘要，排除了非人类的研究、不适当的文章类型和不相关的文章，从而得出69篇文章。在排除不相关的研究、重叠的研究和没有计算HR或OR信息的研究后，9篇文章最终符合GPER表达和生存结果的纳入标准^[14,17-24]。共有13篇文章涉及GPER表达和临床病理特征^[13-14,17-23,25-28]。研究选择过程见图1。

乳腺癌生存结果中包括的保留研究主要特征总结见表1。3项研究评估了来自中国、德国（2例）、瑞士（1例）、瑞典（1例）、斯德哥尔摩（1例）和英国（1例）的患者。6项研究用OS来评估GPER表达在乳腺癌患者中的预后价值，五项研究用DFS/RFS/DDFS作为指标。共纳入4 500例患者，每项研究的患者数量从161例到1 244例不等。在8项研究中，HR和95%CI直接从原始文章中获得。数据是根据一项单独研究中的可用信息计算得出的。两篇文章获得9个NOS量表，四篇文章获得8分，两篇文章得到7分，一篇文章获得6分。

乳腺癌患者临床病理特征中包括的保留研究的主要特征见表2。4项研究评估了来自中国、德国（3例）、美国（2例）、瑞士（1例）、瑞典（1例）、斯德哥尔摩（1例）和英国（1例）的患者。共纳入5 798名患者，每项研究的患者数量从74例到1 244例不等。GPER的阳性表达率为19.3%~79.6%。13篇文章包括GPER表达对肿瘤大小的影响，11篇文章涉及淋巴结状态，3篇文章涉及远处转移，2篇文章包括TNM分期，14篇文章包括组织学分级信息，10篇文章包括雌激素受体状态，10篇文章包含孕激素受体状态信息。2项研究获得9份NOS量表，5项研究获得8份，5项试验获得7份，1项研究获得6份。

2.2 GPER表达对BC患者OS和DFS/RFS的影响

使用随机效应模型的森林图和HR汇总结果见图2。对评估GPER表达与OS相关性的6项研究进行荟萃分析。合并HR为0.77（95%CI: 0.49~1.22, $Z=1.10$, $P=0.27$ ），存在异质性（ $I^2=79\%$, $P=0.0002$ ），见图2A。5项研究评估了GPER表

达与DFS/RFS/DDFS的相关性。合并 HR 为1.03 (95% CI : 0.64~1.65, $Z=0.13$, $P=0.90$), 存在异质性 ($I^2=75\%$, $P=0.003$), 见图2B。这些结果表明GPER表达与BC患者的预后无显著相关性, GPER表达不是BC患者的预后因素。

2.3 GPER表达对BC患者临床病理特征的影响

GPER过度表达与BC临床病理特征的相关性见表3。2项研究评估了GPER表达与TNM分期之间的

关系, 见图3, 合并 OR 为0.31 (95% CI : 0.06~0.55, $Z=2.43$, $P=0.02$), 无异质性 ($I^2=0$, $P=0.44$)。3项研究评估了GPER表达与远处转移的相关性, 见图4, 合并 OR 为6.82 (95% CI : 1.89~24.55, $Z=2.94$, $P=0.003$), 存在异质性 ($I^2=91\%$, $P<0.00001$)。13项研究评估了GPER表达与组织学分级的相关性, 见图5, 合并 OR 为-0.09 (95% CI : -0.16~0.01, $Z=2.16$, $P=0.03$), 存在异质

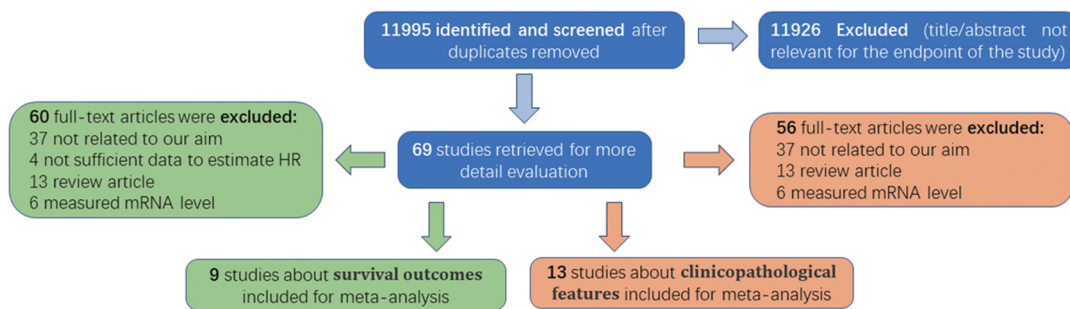


图1 文献检索和生存结果文章及具有临床病理特征文章的选择

Figure 1 Literature search and selection of articles for survival outcomes and clinicopathological features

表1 荟萃分析中合格生存结果的研究特征

Table 1 Characteristics of eligible studies for survival outcomes in meta-analysis

Author	Year	Country	Recruit- ment time	Age/Median (range)	Median follow- up (months)	N	POSI (%)	Event	HR estimate	Survival analysis	HR(95%CI)	Quality stars (NOS)
Ignatov A ^[14]	2011	Germany	1999-2005	62(29-97)	NR	323	56.7	OS	HR	M	1.768(1.156-2.703)	8
Broselid S ^[19]	2013	Sweden	NR	62(26-81)	NR	273	78	DDFS	HR	M	0.67(0.50-0.92)	7
Samartzis EP ^[23]	2014	Switzerland	1999-2005	NR	NR	981	19.3	OS	HR	U	0.6(0.4-0.9)	7
Sjöström M ^[17]	2014	Stockholm	1976-1990	NR	204 (NR)	742	16.0	DDFS	HR	M	1.6(1.1-2.4)	6
Yang F ^[24]	2016	China	2009	NR	20	167	50.1	OS	HR	M	1.77(0.53-5.93)	8
								DFS	HR	M	0.79(0.33-1.93)	
Martin SG ^[18]	2018	Britain	1987-1998	55(24-72)	NR	1244	73.6	OS	HR	M	0.731(0.558-0.958)	8
Ye S ^[20]	2019	China	1999-2011	47(23-80)	NR	249	70.7	OS	A	U	0.43(0.25-0.74)	9
Maiwald JH ^[21]	2021	Germany	NR	66.1(24-93)	208.9 (NR)	161	40.1	OS	HR	M	0.441(0.175-1.111)	9
								RFS	HR	M	0.706(0.312-1.599)	
Xu T ^[22]	2022	China	2007-2014	53.3 (41.6-64.7)	NR	360	26.4	RFS	HR	U	1.604(0.944-2.727)	8
								DMFS	HR	M	1.642(0.923-2.920)	

Notes: NR: not reported; POSI: positive; HR: HR reported in text; A: HR available data or Kaplan-Meier curves; U: univariate model; M: multivariate model.

表2 荟萃分析中临床病理特征的合格研究特征

Table 2 Characteristics of eligible studies for clinicopathological features in meta-analysis

Author	Year	Country	Age/Median (range)	N	Positive (%)	T	N	M	S	G	ER	PR	NOS
Filardo EJ ^[13]	2006	America	60(NR)	361	59.8	√	√	√		√	√	√	7
Liu Q ^[28]	2009	China	49(28-71)	74	54.1	√	√			√	√	√	8
Ignatov A ^[14]	2011	Germany	62(29-97)	323	56.7	√	√			√	√	√	8
Luo HJ ^[26]	2011	China	51(24-94)	423	63.8	√	√			√	√	√	7
Broselid S ^[19]	2013	Sweden	62(26-81)	273	78.0	√	√			√	√	√	7
Samartzis EP ^[23]	2014	Switzerland	NR	981	19.3	√	√			√	√	√	7
Sjöström M ^[17]	2014	Stockholm	NR	742	16.0	√				√	√	√	6
Martin SG ^[18]	2018	Britain	55(24-72)	1244	73.6	√				√	√	√	8
Ye S ^[20]	2019	China	47(23-80)	249	70.7	√	√	√	√	√			9
Ignatov T ^[25]	2019	Germany	61(31-99)	442	79.6	√	√			√	√	√	8
Ignatov T ^[27]	2020	America	75(43-99)	165	77.0	√	√			√			7
Maiwald JH ^[21]	2021	Germany	66.1(24-93)	161	40.1	√	√			√	√	√	9
Xu T ^[22]	2022	China	53.3(41.6-64.7)	360	26.4	√	√	√	√	√			8

Notes: NR: not reported. √: data available for calculating OR and 95%CI.

性 ($I^2=76\%$, $P<0.0001$)。10项研究评估了GPER表达和ER表达之间的关联,见图6,合并OR为1.77 (95%CI: 1.15~2.72, $Z=2.59$, $P=0.009$),存在异质性 ($I^2=80\%$, $P<0.0001$)。10项研究评估了GPER表达和PR表达之间的关联,见图7,合并OR为1.36 (95%CI: 1.00~1.84, $Z=1.95$, $P=0.005$),存在异质性 ($I^2=70\%$, $P=0.0004$)。GPER表达与肿瘤大小或淋巴结转移无显著相关性。

3 讨论

近年来,乳腺癌在治疗方面取得了重大进展,但其预后仍然不佳。许多研究表明,GPER在包括BC的各种人类癌症组织中过度表达。关于GPER在乳腺癌中的预后意义,许多报道结果不一致。本荟萃分析的结果表明,GPER对乳腺癌的预后影响无统计学意义,GPER对于乳腺癌来说可能

不是独立的预后因素。此外,GPER表达与TNM分期、远处转移、组织学分级、雌激素受体状态和孕激素受体状态显著相关。根据我们的结果,需要通过多变量分析进行更大规模的前瞻性研究,并考虑众所周知的BC预后因素。

GPER作为一种7-跨膜G蛋白偶联受体,主要存在于细胞的内膜中,包括内质网、高尔基体和质膜^[29]。GPER参与雌激素介导的多种生理和病理作用,如调节细胞增殖、凋亡、迁移、免疫应答和代谢等^[30]。部分研究发现,GPER上调原癌基因c-Fos的表达,促进乳腺癌细胞的生长^[31];GPER还参与上调基因Snail的表达,诱导乳腺癌上皮-间充质转变等^[32]。临床和试验数据表明,GPER信号转导在乳腺癌中起着重要作用,但GPER在乳腺癌的预后作用目前仍存在争议。可能的原因包括以下几点:首先,GPER的作用在肿瘤发展的不同阶段

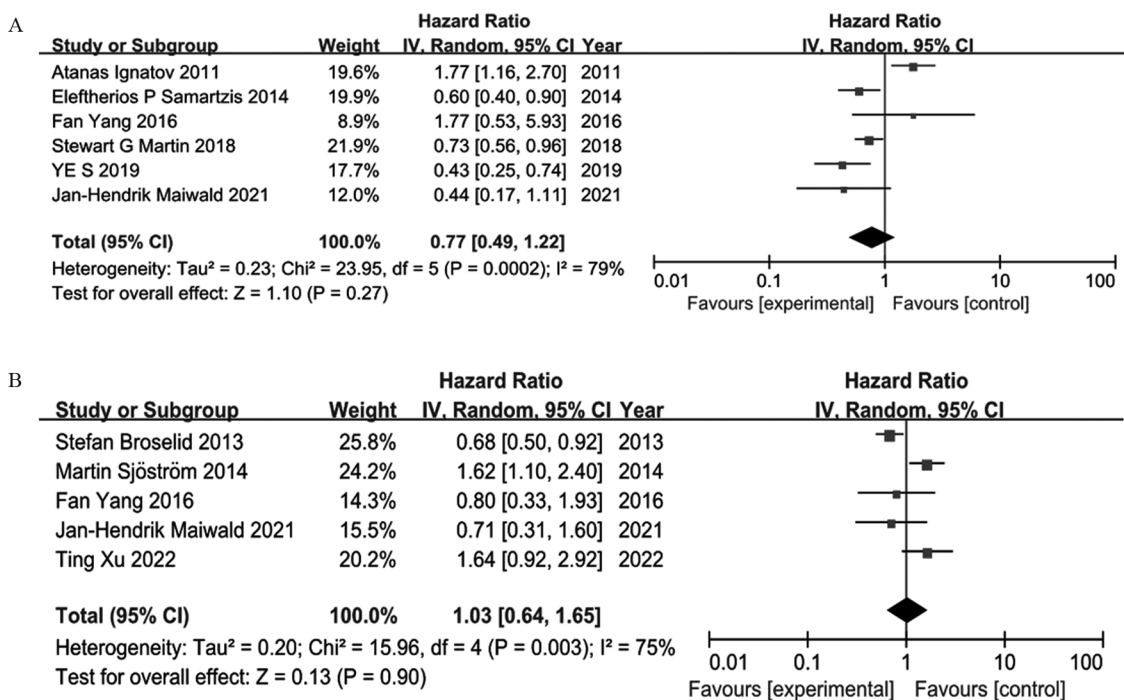


图2 GPER表达对乳腺癌患者OS(A)和DFS/RFS/DDFS(B)影响的森林图

Figure 2 Forest plots of the effect of GPER expression on OS(A) and DFS/RFS/DDFS(B) in patients with BC

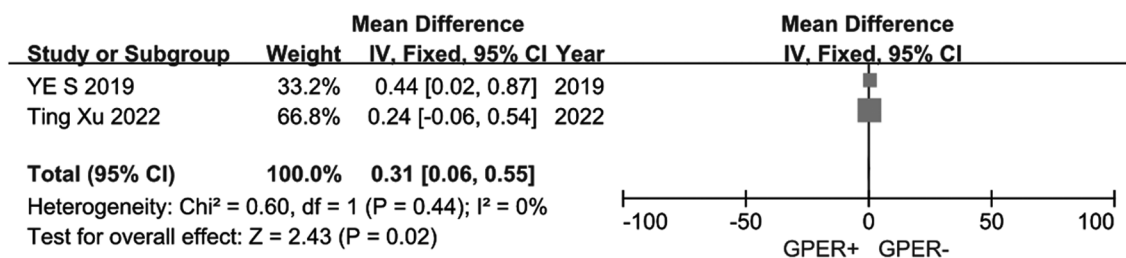


图3 GPER表达对乳腺癌TNM分期影响的森林图

Figure 3 Forest plots of the effect of GPER expression on TNM stage with BC

表3 GPER过度表达与癌症临床病理特征相关性的Meta分析

Table 3 Meta-analysis of the association between GPER overexpression and clinicopathological features of breast cancer patients

Stratification of breast cancer	No. of studies	No. of patients	Analytical modes	OR(95%CI)	Heterogeneity		
					χ^2	P	I^2 (%)
TNM stage	2	609	FEM	0.31(0.06, 0.55)	0.600	0.02	0
Tumor size	13	7489	REM	0.85(0.69, 1.06)	35.82	0.16	67
Lymph node metastasis	11	3494	REM	0.90(0.72, 1.14)	21.25	0.40	53
Distant metastasis	3	819	REM	6.82(1.89, 24.55)	21.65	0.003	91
Grade	13	5556	REM	-0.09(-0.16, -0.01)	50.38	0.03	76
ER	10	4781	REM	1.77(1.15, 2.72)	44.11	0.009	80
PR	10	4461	REM	1.36(1.00, 1.84)	30.19	0.05	70

Notes: REM: random-effects model; FEM: fixed-effects model; OR: odds ratio.

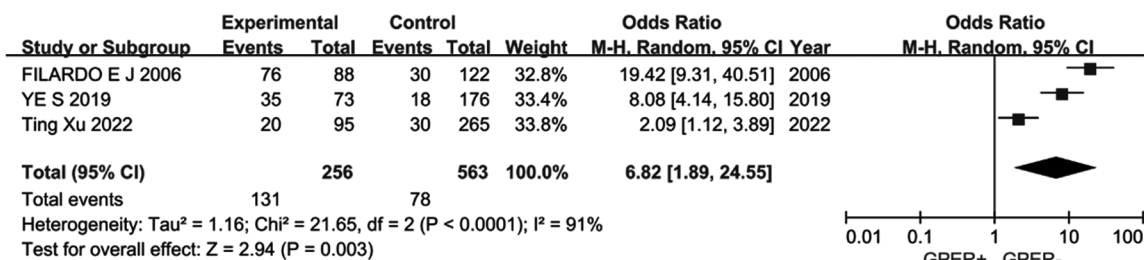


图4 GPER表达对乳腺癌远处转移影响的森林图

Figure 4 Forest plots of the effect of GPER expression on distant metastasis with BC

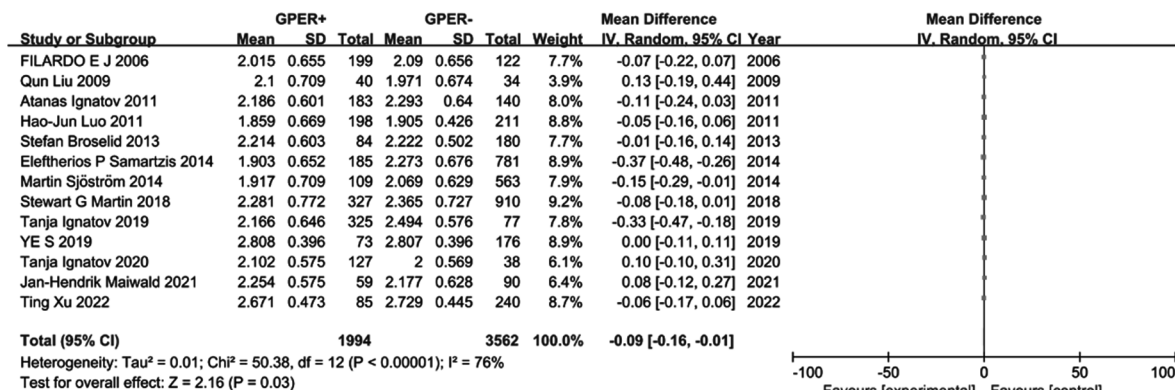


图5 GPER表达对乳腺癌组织学分级影响的森林图

Figure 5 Forest plots of the effect of GPER expression on histological grade

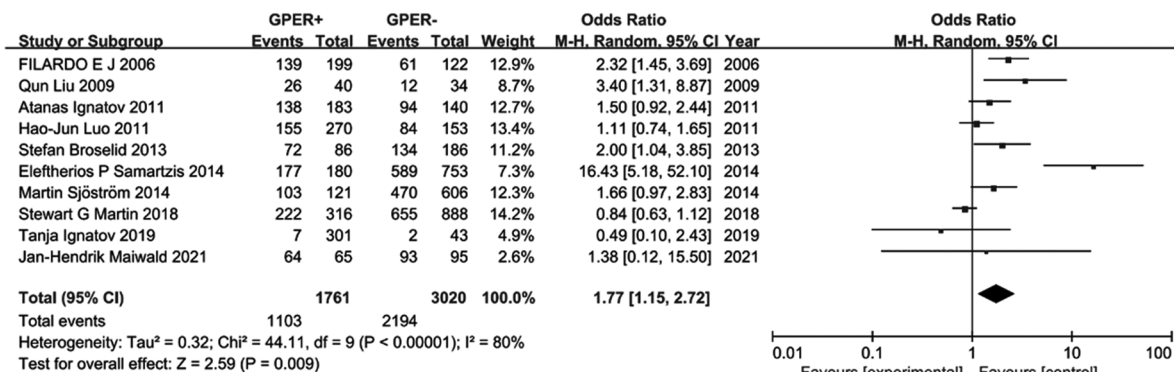


图6 GPER表达对乳腺癌ER影响的森林图

Figure 6 Forest plots of the effect of GPER expression on ER with BC

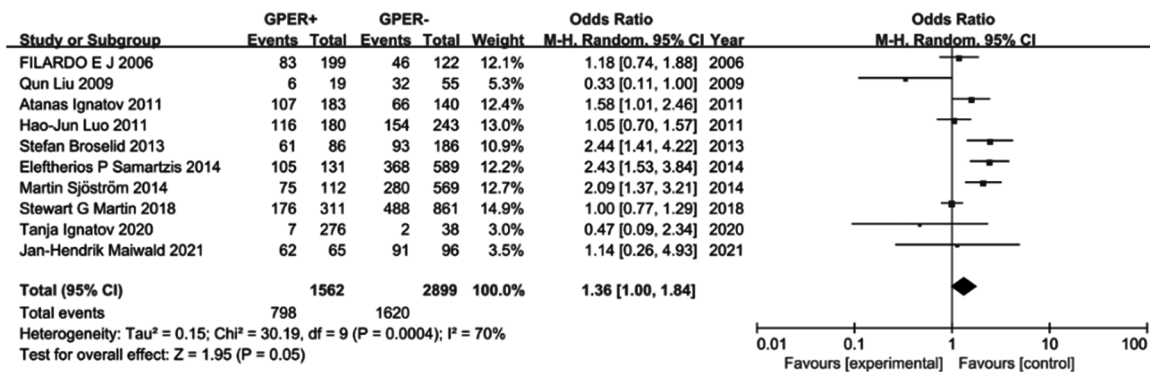


图7 GPER表达对乳腺癌PR影响的森林图

Figure 7 Forest plots of the effect of GPER expression on PR with BC

差异很大；其次，GPER的生物学效应与癌细胞的氧气水平密切相关；第三，GPER在不同乳腺癌分子亚型可能表现出不同的机制；第四，雌激素生理作用的复杂性和各种类固醇受体之间潜在的串扰可能会影响对GPER预后价值的判断。因此，区分个体的分子和表型亚组对于确定GPER在乳腺癌中的贡献可能至关重要。大量GPER在乳腺癌中作用的相关信息也表明，GPER有望作为乳腺癌的有效预测因子和治疗靶点。

我们对纳入研究进行了严格筛选，以避免一些选择偏差，确保研究的质量和可比性。我们还通过尽可能完整地使用PubMed、Ovid、EMBASE、Web of Science和CNKI来减少出版偏见。然而，还是存在一定的局限性：我们的审查仅考虑完全发表的研究，未发表的研究和会议摘要不在分析范围内，因为所需数据不可用；我们的搜索仅限于以英文或中文发表的研究，因为作者和读者通常无法访问其他语言；此外，由于数据不足，四项研究被排除在外，而在这排除的四项研究中，GPER表达与BC生存率之间没有显著相关性。

尽管我们进行了全面分析，但仍有一些限制待解决：首先，为了最小化异质性，纳入的研究需要通过IHC检测GPER表达，这是最常用的方法。一方面，IHC的方法差异可能导致异质性。另一方面，第一抗体对IHC的敏感度有显著影响。一系列用于检测蛋白质的抗体稀释程度也有所不同。其他因素如储存时间和暴露时间，也可能导致潜在的偏差。由于纳入的文献中许多具体数据资料不全，不足以对异质性来源通过亚组分析的方法进行探索，因此本文通过采用随机效应模型进行合并的方法来处理异质性，这也是文章的局限之处。其次，在BC患者的GPER评估中，没有一致的阈值来定义阳性

表达。作为生物标志物，预测值也可能随着阳性的不同数量/扩展而波动。在不同实验室使用不同抗体的不同染色方案中，免疫反应性可能不同，这也是本文存在的不足。最后，需要解释HR评估的方法。对于不直接报告HR和95%CI的研究，根据已发表文章中提到的可用数据进行计算。即使没有可用的数据，我们也必须根据公布的方法从生存曲线中推断出这个值。这种方法可能会由于读取生存曲线的不准确而导致错误，因此我们尝试通过两个评估者独立读取曲线来最小化错误。估计的HR似乎不如直接获得的HR可靠。因此，我们将估计的HR和95%CI与公布的结果进行了比较，以确保估计的HR的准确性，严格阐述分析结果和结论。

未来需要进一步的研究来阐明GPER在乳腺癌中的相关分子机制和调控网络，以制定预防、诊断和治疗策略。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Xia C, Dong X, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.
- [3] Cao W, Chen HD, Yu YW, *et al.* Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [4] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, *et al.* Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(3): 310-320.

- [5] Thomas P, Pang Y, Filardo EJ, *et al.* Identity of an estrogen membrane receptor coupled to a G protein in human breast cancer cells [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(2): 624-632.
- [6] Carmeci C, Thompson DA, Ring HZ, *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): 607-617.
- [7] Albanito L, Madeo A, Lappano R, *et al.* G protein-coupled receptor 30 (GPR30) mediates gene expression changes and growth response to 17 β -estradiol and selective GPR30 ligand G-1 in ovarian cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(4): 1859-1866.
- [8] Gao DD, Lan CF, Cao XN, *et al.* G protein-coupled estrogen receptor promotes acrosome reaction via regulation of Ca²⁺ signaling in mouse sperm[J]. *Biol Reprod*, 2022, 107(4): 1026-1034.
- [9] Jacenik D, Cygankiewicz AI, Krajewska WM. The G protein-coupled estrogen receptor as a modulator of neoplastic transformation [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 429: 10-18.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Poola I, Abraham J, Liu A, *et al.* The Cell Surface Estrogen Receptor, G Protein- Coupled Receptor 30 (GPR30), is Markedly Down Regulated During Breast Tumorigenesis[J]. *Breast Cancer (Auckl)*, 2008, 1: 65-78.
- [13] Filardo EJ, Graeber CT, Quinn JA, *et al.* Distribution of GPR30, a seven membrane-spanning estrogen receptor, in primary breast cancer and its association with clinicopathologic determinants of tumor progression [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(21): 6359-6366.
- [14] Ignatov A, Ignatov T, Weissenborn C, *et al.* G-protein-coupled estrogen receptor GPR30 and tamoxifen resistance in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(2): 457-466.
- [15] Yu T, Liu M, Luo H, *et al.* GPER mediates enhanced cell viability and motility via non-genomic signaling induced by 17 β -estradiol in triple-negative breast cancer cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 143: 392-403.
- [16] Chen ZJ, Wei W, Jiang GM, *et al.* Activation of GPER suppresses epithelial mesenchymal transition of triple negative breast cancer cells via NF- κ B signals[J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(6): 775-788.
- [17] Sjöström M, Hartman L, Grabau D, *et al.* Lack of G protein-coupled estrogen receptor (GPER) in the plasma membrane is associated with excellent long-term prognosis in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 145(1): 61-71.
- [18] Martin SG, Lebot MN, Sukkarn B, *et al.* Low expression of G protein-coupled oestrogen receptor 1 (GPER) is associated with adverse survival of breast cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(40): 25946-25956.
- [19] Broselid S, Cheng B, Sjöström M, *et al.* G protein-coupled estrogen receptor is apoptotic and correlates with increased distant disease-free survival of estrogen receptor-positive breast cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(7): 1681-1692.
- [20] Ye S, Xu Y, Li J, *et al.* Prognostic role of GPER/Ezrin in triple-negative breast cancer is associated with menopausal status[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(6): 661-671.
- [21] Maiwald JH, Sprung S, Czapiewski P, *et al.* The impact of G protein-coupled oestrogen receptor 1 on male breast cancer: a retrospective analysis[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2021, 25(3): 204-212.
- [22] 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.
- [23] Samartzis EP, Noske A, Meisel A, *et al.* The G protein-coupled estrogen receptor (GPER) is expressed in two different subcellular localizations reflecting distinct tumor properties in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e83296.
- [24] Yang F, Shao ZM. Double-edged role of G protein-coupled estrogen receptor 1 in breast cancer prognosis: an analysis of 167 breast cancer samples and online data sets[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 6407-6415.
- [25] Ignatov T, Claus M, Nass N, *et al.* G-protein-coupled estrogen receptor GPER-1 expression in hormone receptor-positive breast cancer is associated with poor benefit of tamoxifen[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(1): 121-127.
- [26] Luo HJ, Luo P, Yang GL, *et al.* G-protein Coupled Estrogen Receptor 1 Expression in Primary Breast Cancers and Its Correlation with Clinicopathological Variables[J]. *J Breast Cancer*, 2011, 14(3): 185-190.
- [27] Ignatov T, Treeck O, Kalinski T, *et al.* GPER-1 expression is associated with a decreased response rate to primary tamoxifen therapy of breast cancer patients[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 301(2): 565-571.
- [28] Liu Q, Li JG, Zheng XY, *et al.* Expression of CD133, PAX2, ESA, and GPR30 in invasive ductal breast carcinomas[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(22): 2763-2769.
- [29] Funakoshi T, Yanai A, Shinoda K, *et al.* G protein-coupled receptor 30 is an estrogen receptor in the plasma membrane[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 346(3): 904-910.
- [30] Prossnitz ER, Barton M. Estrogen biology: new insights into GPER function and clinical opportunities[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 389(1-2): 71-83.
- [31] Maggiolini M, Vivacqua A, Fasanella G, *et al.* The G protein-coupled receptor GPR30 mediates c-fos up-regulation by 17 β -estradiol and phytoestrogens in breast cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(26): 27008-27016.
- [32] Pupo M, Pisano A, Abonante S, *et al.* GPER activates Notch signaling in breast cancer cells and cancer-associated fibroblasts (CAFs)[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 46: 56-67.

[编辑：邱颖慧；校对：尤婷婷]

作者贡献：

刘龙娇：研究设计和数据分析、文章撰写

姚宇锋：纳入文献审核、质量评价及数据收集、文章审核