

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.04.018

## GPR37 在乳腺癌代谢重编程中的作用

张春梅<sup>1</sup> 综述 马俊丽<sup>2</sup> 审校( <sup>1</sup> 济宁医学院附属医院(临床医学院), 济宁 272013; <sup>2</sup> 济宁医学院附属医院放疗科, 济宁 272029)

**摘要** 乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤,其进展与代谢重编程密切相关。代谢重编程是肿瘤的重要特征之一,通过改变糖、脂和氨基酸代谢途径,癌细胞得以适应微环境并促进生长、转移及耐药。G 蛋白偶联受体 37(GPR37)最初因其在神经系统和炎症反应中的作用而被研究,但近年发现其在多种肿瘤(如乳腺癌、非小细胞肺癌和结直肠癌)中异常高表达,并与肿瘤代谢调控密切相关。GPR37 可通过激活 Hippo 和 MAPK-p38 等信号通路,上调糖酵解关键酶 LDHA 和脂代谢酶 SCD1,驱动癌细胞的代谢重编程。目前对于 GPR37 在乳腺癌代谢重编程中的具体机制仍需进一步阐明。本综述系统探讨 GPR37 在乳腺癌代谢重编程中的作用及机制,旨在为未来的研究提供新的视角与方向。

**关键词** G 蛋白偶联受体 37;乳腺癌;代谢重编程

中图分类号:R730 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2025)08-378-03

### The role of GPR37 in metabolic reprogramming of breast cancer

ZHANG Chunmei<sup>1</sup>, MA Junli<sup>2</sup>( <sup>1</sup>Affiliated Hospital of Jining Medical University (School of Clinical Medicine), Jining 272013, China;<sup>2</sup>Department of Radiation Oncology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

**Abstract:** Breast cancer remains the most prevalent malignancy among women worldwide, with its progression closely linked to metabolic reprogramming—a hallmark of cancer that enables tumor cells to adapt to microenvironmental stresses by altering glucose, lipid, and amino acid metabolism, thereby promoting growth, metastasis, and therapy resistance. Initially studied for its roles in neurological and inflammatory processes, G protein-coupled receptor 37 (GPR37) has recently been identified as aberrantly overexpressed in various cancers, including breast cancer, non-small cell lung cancer, and colorectal cancer, where it critically regulates tumor metabolism. Studies have shown that GPR37 can activate signaling pathways such as Hippo and MAPK-p38, thereby increasing the expression of key glycolytic enzyme LDHA and lipid-metabolizing enzyme SCD1, ultimately promoting metabolic reprogramming in cancer cells. However, the precise mechanisms underlying GPR37-mediated metabolic reprogramming in breast cancer remain incompletely understood. This review systematically explores the role and mechanisms of GPR37 in metabolic reprogramming of breast cancer, aiming to provide novel perspectives and directions for future research.

**Keywords:** G protein-coupled receptor 37; Breast cancer; Metabolic reprogramming

乳腺癌是全球女性中最常见的恶性肿瘤,发病率和死亡率持续上升。肿瘤细胞的代谢重编程是肿瘤进展的关键特征之一,使细胞能够适应微环境变化并促进生长转移。G 蛋白偶联受体 37(GPR37)作为一种 G 蛋白偶联受体,不仅参与神经和免疫反应,还与肿瘤细胞代谢活动密切相关<sup>[1]</sup>。

GPR37 的表达与乳腺癌细胞增殖、迁移及转移能力相关<sup>[2]</sup>。GPR37 可能通过改变肿瘤细胞代谢状态促进恶性特性发展<sup>[3]</sup>。深入探究 GPR37 在乳腺癌代谢重编程中的作用机制,对理解乳腺癌进展具有重要意义。

## 1 GPR37

### 1.1 GPR37 概述

GPR37 是一种重要的 G 蛋白偶联受体(GPCR),其特征为具有 7 个跨膜结构域,能够与多种配体结合并激活下游信号通路。GPR37 在中枢神经系统中高表达,尤其是在

[基金项目] 山东省医学会临床科研资金齐鲁专项  
(YXH2022ZX02209)

[通信作者] 马俊丽, E-mail: mj17846@163.com

脊髓和少突胶质细胞中,这表明其在神经系统中的重要作用<sup>[4]</sup>。在乳腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、脑胶质瘤等肿瘤中,GPR37 的表达水平与肿瘤的恶性程度相关。因此,其结构和功能的研究对于理解其在癌症中的作用十分重要<sup>[1-2]</sup>。

### 1.2 GPR37 的功能

GPR37 在生理上的主要功能包括调节神经元的存活、细胞信号传导和炎症反应<sup>[5]</sup>。在多种肿瘤类型中,GPR37 被证实影响肿瘤的发生和发展。在乳腺癌中,GPR37 的高表达与肿瘤的侵袭性和不良预后显著相关<sup>[2]</sup>。在肺癌中,GPR37 的上调同样被认为是促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭的重要因素<sup>[6]</sup>。此外,GPR37 在结直肠癌的肝转移中也显示出促进肿瘤代谢和微环境调节的作用<sup>[7]</sup>。

### 1.3 GPR37 的信号转导通路

GPR37 的信号转导机制尚未完全阐明,但已有研究表明其通过激活多种下游信号通路发挥作用<sup>[2]</sup>。GPR37 的上调可能通过影响  $\beta$ -肾上腺素能信号通路和炎症反应,进而促进乳腺癌的进展<sup>[3]</sup>。在非小细胞肺癌中,GPR37 的高表达与细胞对顺铂的耐药性相关,可能通过 PI3K/Akt 通路的激活来介导。该通路在细胞生存、增殖和代谢调控中至关重要<sup>[8]</sup>。在结直肠癌细胞中,GPR37 能够通过激活 MAPK-p38 信号通路来调节脂质代谢,使肿瘤细胞在营养匮乏时的存活率显著提升<sup>[1]</sup>。既往研究显示该通路激活能促进乳腺癌进展<sup>[9]</sup>。在结直肠癌中,GPR37 还可通过激活 Hippo 信号通路下游效应分子,导致 LDHA 表达增加和糖酵解增强,促进转移<sup>[7]</sup>。该通路在细胞增殖和凋亡调控中具有广泛影响<sup>[10]</sup>。此外,GPR37 与细胞周期蛋白依赖性激酶 6(CDK6)的结合促进了肿瘤的进展,这一过程通过诱导 G1 期细胞周期停滞实现<sup>[11]</sup>。

## 2 乳腺癌的代谢重编程

### 2.1 代谢重编程

代谢重编程是指癌细胞在生长和增殖过程中,通过改变其代谢途径以适应微环境的变化。癌细胞通过增强糖酵解、脂肪酸合成和氨基酸代谢等方式,满足其对能量和生物合成物质的需求。此过程不仅支持了肿瘤的快速生长,还使癌细胞能够在低氧和营养缺乏的环境中存活。代谢重编程被认为是癌症的一个重要特征,影响着肿瘤的发生、发展和转移。通过调节关键代谢途径,癌细胞能够获得生存优势,抵抗治疗并促进转移<sup>[12]</sup>。

### 2.2 乳腺癌的主要代谢特征

乳腺癌细胞具有独特的代谢特征,表现为对葡萄糖、脂肪酸和氨基酸的异常依赖。乳腺癌细胞在代谢重编程过程中,常常通过增强糖酵解来满足其快速增殖的需求<sup>[13]</sup>。乳腺癌细胞还通过改变脂代谢和氨基酸代谢,影响细胞的增殖和生存能力<sup>[14]</sup>。这些代谢特征为肿瘤细胞提供了生长所需的能量和物质基础。

约 78% 的浸润性乳腺癌细胞代谢优先选择糖酵解,呈现典型的“Warburg 效应”<sup>[15]</sup>。在许多癌症中,肿瘤细胞通过快速分解葡萄糖产生能量,伴随产生大量乳酸和氢离子,这些代谢产物的积累导致肿瘤微环境的酸化<sup>[16]</sup>。这种酸性环境对肿瘤细胞的生存、增殖和转移具有深远的影响。糖酵解的增强与乳腺癌细胞的快速增殖密切相关,尤其是在三阴性乳腺癌中,糖酵解的依赖性更为明显<sup>[17]</sup>。此外,在乳腺癌耐药的细胞株中糖酵解也显著增强<sup>[18]</sup>。

## 3 GPR37 在乳腺癌代谢重编程中的作用机制

### 3.1 GPR37 对糖酵解途径的影响

GPR37 在乳腺癌细胞中的糖代谢调节中发挥着重要作用。GPR37 不仅参与细胞的糖酵解过程,还通过多个信号通路调控这一过程。GPR37 的激活能够显著影响 PI3K/Akt 信号通路。该通路在细胞生长、增殖和存活中扮演着关键角色,并且与糖代谢密切相关<sup>[8]</sup>。另有研究显示,在结直肠癌细胞中,GPR37 通过激活 Hippo 信号通路引起 LDHA 的表达增加和糖酵解增强,促进癌细胞生长和肝转移<sup>[7]</sup>。在乳腺癌中,GPR37 的上调可能导致上述通路的过度激活,促进乳腺癌细胞的增殖和转移。

### 3.2 GPR37 对脂代谢的影响

在结直肠癌中,GPR37 可通过激活 MAPK-p38 信号通路上调 SCD1,调控细胞内脂质代谢,保护癌细胞免受铁死亡的影响<sup>[1]</sup>。在乳腺癌中,GPR37 通过上调脂肪酸合成相关基因的表达,促进肿瘤细胞的脂质合成,从而为其增殖提供能量和结构基础<sup>[3]</sup>。这种脂质代谢的重编程不仅有助于肿瘤细胞的生存,还可能在肿瘤的转移和耐药性中发挥重要作用。因此,针对 GPR37 的干预可能为乳腺癌的治疗提供新的策略。

### 3.3 GPR37 对肿瘤微环境酸化及免疫细胞功能的影响

GPR37 作为一种新兴的生物标志物,在多种肿瘤中表达异常,并与肿瘤的预后密切相关,逐渐引起了研究者的关注。近年来,越来越多的研究表明,肿瘤微环境的酸化是肿瘤进展的一个重要特征,能够影响肿瘤细胞的代谢和侵袭性等多种生物学过程<sup>[19]</sup>。此外,酸性微环境还能够抑制 T 细胞的活性,促进肿瘤细胞的免疫逃逸<sup>[20]</sup>。值得注意的是,GPR37 可能在这一过程中发挥重要作用,因其在调控免疫细胞功能及肿瘤代谢方面均表现出潜在影响<sup>[7]</sup>。GPR37 与多种免疫细胞的浸润有关,包括 T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等,此外,GPR37 的高表达还与 M2 型巨噬细胞的浸润和多种免疫检查点的阳性相关<sup>[7]</sup>。肿瘤细胞中 GPR37 的敲低导致参与中性粒细胞积累的趋化因子 CXCL1 和 CXCL5 水平降低,从而消除了 CRLM 肿瘤微环境中中性粒细胞的募集<sup>[20]</sup>。这些结果支持 GPR37 在调节肿瘤代谢和微环境中的作用,因此,深入探讨 GPR37 在乳腺癌微环境酸化及免疫细胞功能中的作用机制,不仅有助于理解乳腺

癌的生物特性,也为乳腺癌治疗提供了新的思路。

#### 4 小结与展望

GPR37 作为一种重要的 G 蛋白偶联受体,其在肿瘤代谢重编程中的关键调控作用已日益明确。GPR37 可能通过调控糖代谢、脂质代谢等多条代谢途径,显著影响乳腺癌的发生发展进程,这为开发新型靶向治疗策略提供了重要理论依据。未来的研究方向还应注重 GPR37 的临床应用潜力,通过探索其在乳腺癌预后评估和治疗反应监测中的作用,可能为改善患者预后开辟新的途径。综合考虑 GPR37 在肿瘤代谢中的多重角色和影响,以及不同研究结果的多样性,科学界应当共同努力,推动这一领域的发展,为乳腺癌患者带来更好的治疗选择。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

#### 参考文献:

- [1] Zhou J, He X, Dai W, et al. GPR37 promotes colorectal cancer against ferroptosis by reprogramming lipid metabolism via p38-SCD1 axis [J]. *Apoptosis*, 2024, 29 ( 11-12 ): 1988-2001. DOI: 10.1007/s10495-024-02018-4.
- [2] Hozhabri H, Ghasemi Dehkohneh RS, Razavi SM, et al. Comparative analysis of protein-protein interaction networks in metastatic breast cancer [J]. *PLoS One*, 2022, 17 ( 1 ): e0260584. DOI: 10.1371/journal.pone.0260584.
- [3] Chen J, Long MD, Sribenja S, et al. An epigenome-wide analysis of socioeconomic position and tumor DNA methylation in breast cancer patients [J]. *Clin Epigenetics*, 2023, 15 ( 1 ): 68. DOI: 10.1186/s13148-023-01470-4.
- [4] Bolinger AA, Frazier A, La JH, et al. Orphan G protein-coupled receptor GPR37 as an emerging therapeutic target [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2023, 14 ( 18 ): 3318-3334. DOI: 10.1021/acscchemneuro.3c00479.
- [5] Ma Q, Tian JL, Lou Y, et al. Oligodendrocytes drive neuroinflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease via the prosaposin-GPR37-IL-6 axis [J]. *Cell Rep*, 2025, 44 ( 2 ): 115266. DOI: 10.1016/j.celrep.2025.115266.
- [6] Wang J, Xu M, Li DD, et al. GPR37 promotes the malignancy of lung adenocarcinoma via TGF- $\beta$ /Smad pathway [J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16 ( 1 ): 24-32. DOI: 10.1515/med-2021-0011.
- [7] Zhou J, Xu W, Wu Y, et al. GPR37 promotes colorectal cancer liver metastases by enhancing the glycolysis and histone lactylation via hippo pathway [J]. *Oncogene*, 2023, 42 ( 45 ): 3319-3330. DOI: 10.1038/s41388-023-02841-0.
- [8] Hu H, Juvekar A, Lyssiotis CA, et al. Phosphoinositide 3-kinase regulates glycolysis through mobilization of aldolase from the actin cytoskeleton [J]. *Cell*, 2016, 164 ( 3 ): 433-446. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.042.
- [9] Anwar T, Arellano-Garcia C, Ropa J, et al. p38-mediated phosphorylation at T367 induces EZH2 cytoplasmic localization to promote breast cancer metastasis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 ( 1 ): 2801. DOI: 10.1038/s41467-018-05078-8.
- [10] Xu J, Vanderzalm PJ, Ludwig M, et al. Yorkie functions at the cell cortex to promote myosin activation in a non-transcriptional manner [J]. *Dev Cell*, 2018, 46 ( 3 ): 271-284. e5. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.06.017.
- [11] Xie X, Cai X, Zhou F, et al. GPR37 promotes cancer growth by binding to CDK6 and represents a new therapeutic target in lung adenocarcinoma [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 183: 106389. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106389.
- [12] Liang Y, He J, Chen X, et al. The emerging roles of metabolism in the crosstalk between breast cancer cells and tumor-associated macrophages [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19 ( 15 ): 4915-4930. DOI: 10.7150/ijbs.86039.
- [13] Yue X, Wang J, Chang CY, et al. Leukemia inhibitory factor drives glucose metabolic reprogramming to promote breast tumorigenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 ( 4 ): 370. DOI: 10.1038/s41419-022-04820-x.
- [14] Zou J, Mai C, Lin Z, et al. Targeting metabolism of breast cancer and its implications in T cell immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1381970. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1381970.
- [15] Jiao Z, Pan Y, Chen F. The metabolic landscape of breast cancer and its therapeutic implications [J]. *Mol Diagn Ther*, 2023, 27 ( 3 ): 349-369. DOI: 10.1007/s40291-023-00645-2.
- [16] Li Z, Wang Q, Huang X, et al. Lactate in the tumor microenvironment: a rising star for targeted tumor therapy [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1113739. DOI: 10.3389/fnut.2023.1113739.
- [17] Li G, Ma X, Sui S, et al. NAT10/ac4C/JunB facilitates TNBC malignant progression and immunosuppression by driving glycolysis addiction [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43 ( 1 ): 278. DOI: 10.1186/s13046-024-03200-x.
- [18] Liu H, Lyu H, Jiang G, et al. ALKBH5-mediated m6A demethylation of GLUT4 mRNA promotes glycolysis and resistance to HER2-targeted therapy in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2022, 82 ( 21 ): 3974-3986. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-0800.
- [19] Wei Y, Li W, Wu R, et al. hnRNPA2B1 potentiates the immune escape of non-small cell lung cancer by accelerating tumor microenvironment acidification [J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 237: 52-64. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.05.395.
- [20] Talty R, Olinio K. Metabolism of innate immune cells in cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 ( 4 ): 904. DOI: 10.3390/cancers13040904.

(收稿日期 2025-05-18)

(本文编辑:石俊强)