·论著·

GRHL1通过调控Wnt/β-catenin信号通路影响乳腺癌细胞恶性生物学行为

冷婕,张菠,邱国春,蒲艳
(西南医科大学附属中医医院乳腺甲状腺血管外科,四川 泸州 646000)

摘要 目的 探究GRHL1调控Wnt/β-catenin信号通路对乳腺癌细胞恶性生物学行为的影响。**方法** 将乳腺癌MDA-MB-231细胞分为对照组、低表达*GRHL1*组、过表达*GRHL1*组、过表达*Wnt*组和过表达*GRHL1*+过表达*Wnt*组。采用实时定量PCR与Western blotting分别检测*GRHL1*、*Wnt*和*β-catenin* mRNA和蛋白表达水平;克隆形成实验检测细胞克隆能力;Transwell实验检测细胞侵袭能力。**结果** 与MCF-10A细胞相比,MDA-MB-231细胞中*GRHL1* mRNA表达水平降低,*Wnt*和*β-catenin* mRNA表达水平升高($P<0.05$)。与对照组相比,低表达*GRHL1*组MDA-MB-231细胞中GRHL1蛋白表达水平降低,Wnt和β-catenin蛋白表达水平升高($P<0.05$),细胞增殖和侵袭能力增强($P<0.05$);与低表达*GRHL1*组比较,过表达*GRHL1*组MDA-MB-231细胞中上述指标变化呈相反趋势。与对照组相比,过表达*Wnt*组MDA-MB-231细胞中Wnt和β-catenin蛋白表达水平升高($P<0.05$),细胞增殖和侵袭能力增强($P<0.05$);与过表达*Wnt*组相比,过表达*GRHL1*+过表达*Wnt*组MDA-MB-231细胞中Wnt和β-catenin蛋白表达水平降低($P<0.05$),细胞增殖和侵袭能力降低($P<0.05$)。**结论** 低表达*GRHL1*可通过激活Wnt/β-catenin信号通路促进乳腺癌细胞的侵袭和增殖能力。

关键词 乳腺癌;GRHL1;Wnt/β-catenin信号通路;侵袭;增殖
中图分类号 R737.9 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)07-0627-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260709.1805.010
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.07.010

Effect of GRHL1 on the malignant biological behavior of breast cancer cells by regulating the Wnt/β-catenin signaling pathway

LENG Jie, ZHANG Bo, QIU Guochun, PU Yan
(Department of Breast, Thyroid, and Vascular Surgery, The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

Abstract Objective To investigate the effect of GRHL1 on the malignant biological behavior of breast cancer cells by regulating the Wnt/β-catenin signaling pathway. **Methods** Breast cancer MDA-MB-231 cells were divided into control, *GRHL1* low-expression, *GRHL1* overexpression, *Wnt* overexpression, and *GRHL1* overexpression + *Wnt* overexpression groups. The mRNA and protein expression levels of *GRHL1*, *Wnt*, and *β-catenin* were detected using real-time PCR and Western blotting, respectively. The colony forming assay was used to assess cell clonogenicity, and Transwell assay was used to assess cell invasion. **Results** Compared with MCF-10A cells, the expression level of *GRHL1* mRNA in MDA-MB-231 cells decreased, and the expression levels of *Wnt* and *β-catenin* mRNA increased ($P<0.05$). Compared with the control group, the expression level of the GRHL1 protein in MDA-MB-231 cells in the *GRHL1* low-expression group decreased, the expression levels of Wnt and β-catenin proteins increased ($P<0.05$), and cell proliferation and invasion ability were enhanced ($P<0.05$). Compared with the *GRHL1* low-expression group, the changes of the above indicators in MDA-MB-231 cells in the *GRHL1* overexpression group were opposite. Compared with the control group, the expression levels of Wnt and β-catenin proteins in MDA-MB-231 cells in the *Wnt* overexpression group increased ($P<0.05$), and the cell proliferation and invasion ability were enhanced ($P<0.05$). Compared with the *Wnt* overexpression group, the expression levels of Wnt and β-catenin proteins in MDA-MB-231 cells in the *GRHL1* overexpression + *Wnt* overexpression group decreased ($P<0.05$), and the cell proliferation and invasion ability also decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Low expression of *GRHL1* can promote the invasion and proliferation of breast cancer cells by activating the Wnt/β-catenin signaling pathway.

Keywords breast cancer; GRHL1; Wnt/β-catenin signaling pathway; invasion; proliferation

基金项目: 四川省卫生科研项目(W20230169)
作者简介: 冷婕(1989-),女,主治医师,硕士.
通信作者: 冷婕,E-mail:xue63045@163.com
收稿日期: 2025-06-06
网络出版时间: 2026-07-10 11:01:12

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤[1]。最近的流行病学数据显示，年轻女性的乳腺癌发病率逐年上升，且长期治疗结果不佳[2]。研究[3]显示，我国每年新发乳腺癌患者约30万例。70%~80%的早期乳腺癌可以治愈，晚期和转移性乳腺癌往往难以治愈[4]。因此，深入探究乳腺癌进展的分子机制至关重要。粒状头样转录因子1（grainyhead-like transcription factor 1，*GRHL1*）是一种编码转录因子的基因，其编码产物属于粒状头样蛋白家族，GRHL在乳腺癌、前列腺癌等恶性肿瘤的进展中发挥重要作用[5]。然而，GRHL1的相关研究主要集中在胚胎发育，其在恶性肿瘤中作用的相关研究很少。Wnt/β-catenin信号通路是一条在生物进化过程中高度保守的信号传导通路，在胚胎发育、细胞增殖、细胞分化、细胞迁移和组织稳态维持等众多生理过程中发挥关键作用[6]。该通路的异常激活与多种疾病特别是癌症的发生和发展密切相关[7]。研究[8]显示，Wnt/β-catenin信号通路在乳腺癌进展中发挥重要作用。然而，目前尚无研究报道GRHL1是否通过调控Wnt/β-catenin信号通路参与乳腺癌进展。本研究通过体外实验，探究GRHL1对Wnt/β-catenin信号通路的调控作用及其对乳腺癌细胞恶性生物学行为的影响。

1　材料与方法

1.1　试剂与仪器

GRHL1抗体、Wnt抗体、β-catenin抗体、GAPDH抗体，购自美国Affinity Biosciences公司；BCA蛋白定量试剂盒、Transwell小室，购自美国Corning公司；结晶紫染色液，购自北京索莱宝科技有限公司；Pro-Flex™ PCR仪，购自美国ThermoFisher Scientific公司。

1.2　细胞来源

人正常乳腺上皮细胞系MCF-10A和三阴性乳腺癌细胞系MDA-MB-231，均购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库，于37 ℃培养箱中正常孵育。

1.3　实验方法

1.3.1　分组：将MDA-MB-231细胞分为对照组、低表达*GRHL1*组、过表达*GRHL1*组、过表达*Wnt*组和过表达*GRHL1*+过表达*Wnt*组。对照组细胞仅常规培养，不进行任何转染处理，置于37 ℃培养箱中正常孵育。低表达*GRHL1*组采用GRHL1干扰片段结合脂质体转染试剂进行转染，转染前用无血清培养基制备转染复合物，室温孵育15 min后加入细胞培养体系，转染后继续培养24 h，构建稳定低表达*GRHL1*的MDA-MB-231细胞。过表达*GRHL1*组、过表达*GRHL1*+过表达*Wnt*组均加入*GRHL1*过表达质粒和对应的转染试剂，按照上述相同转染流程操作，培养24 h，构建过表达*GRHL1*的MDA-MB-231细胞；其中，过表达*GRHL1*+过表达*Wnt*组同时加入*Wnt*过表达质粒，实现双基因共过表达。过表达*Wnt*组单独加入*Wnt*过表达质粒和转染试剂，转染后培养24 h，构建过表达*Wnt*的MDA-MB-231细胞。

1.3.2　实时定量PCR检测*GRHL1*、*Wnt*和*β-catenin* mRNA水平：提取细胞中总RNA量，逆转录为cDNA。采用PCR仪扩增cDNA，参照试剂盒说明书，设置程序为95 ℃变性10 min，95 ℃变性15 s，60 ℃退火20 s，72 ℃延伸40 s，共28个循环。以*GAPDH*为内参。引物序列：*GRHL1*，正向5'-GTAGCATCGTCGGCTAGTGATC-3'，反向5'-CCTAGCAAGTGCATGCGTGCAG-3'；*Wnt*，正向5'-AATCGCGCCGTACGTGCTAGCG-3'，反向5'-CTTG CAGTGCAAATGCAGTGCAA-3'；*β-catenin*，正向5'- CTATAGCGATCGTTCCTAATAG-3'，反向5'-GTGTCCGCACTCAGTCAGGAATG-3'；*GAPDH*，正向5'-CACTAGCTAGTCGTTAAATGCG-3'，反向5'-GATGGTGCAAACGCACTTAAACC-3'。采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法分析*GRHL1*、*Wnt*和*β-catenin* mRNA表达水平。

1.3.3　Western blotting检测GRHL1、Wnt和β-catenin蛋白表达水平：收集各组乳腺癌细胞并提取总蛋白，采用BCA试剂盒测定蛋白浓度，配制体系后高温变性，−20 ℃保存备用。配制分离胶和浓缩胶，各孔上样等量蛋白样品进行电泳，先120 V电泳30 min，再调整为80 V电泳1 h。转膜液提前预冷，按规范顺序组装凝胶和PVDF膜，80 V恒压转膜1 h。转膜完成后，用快速封闭液封闭，PBST洗涤3次，10 min/次。分别加入GRHL1、Wnt、β-catenin和内参GAPDH一抗4 ℃孵育过夜，次日PBST洗涤3次，10 min/次，室温孵育对应二抗，PBST洗涤3次，10 min/次。滴加发光液曝光显影，采用ImageJ软件分析各蛋白条带灰度值。

1.3.4　集落形成实验检测MDA-MB-231细胞的增殖能力：将MDA-MB-231细胞接种到6孔板中，分组干预后继续培养细胞，肉眼可见≥50个细胞形成的细

胞集落后，用PBS反复洗涤，加入甲醛溶液固定细胞，加入吉姆萨染液浸染细胞集落，用PBS洗涤后，拍照、分析。

1.3.5　Transwell实验检测MDA-MB-231细胞侵袭能力：取适量基质胶，加入Transwell小室的上室中（100 μL/孔），放入培养箱中孵育30 min。待细胞生长至85%左右，收集细胞，制备成细胞悬液。将200 μL细胞悬液加入上室中，下室中加入600 μL培养基培养24 h。用PBS轻轻冲洗上室2次，加入固定液30 min，PBS冲洗后，将小室放入含有0.1%结晶紫溶液的孔中，染色30 min。PBS冲洗后，在显微镜下观察、拍照。

1.4　统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行统计分析，采用GraphPad Prism 9.0软件绘图。计量资料用$\bar{x} \pm s$表示，2组比较采用独立样本t检验，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用LSD-t检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　乳腺癌细胞中*GRHL1*、*Wnt*和*β-catenin* mRNA表达水平

与MCF-10A细胞相比，MDA-MB-231细胞中*GRHL1* mRNA表达水平降低（$P < 0.05$），*Wnt*和*β-catenin* mRNA表达水平升高（$P < 0.05$）。见表1。

表1　MCF-10A和MDA-MB-231细胞中*GRHL1*、*Wnt*和*β-catenin* mRNA表达水平的比较

Tab.1　Comparison of the expression levels of *GRHL1*, *Wnt*, and *β-catenin* mRNA in MCF-10A and MDA-MB-231 cells

Cell	*GRHL1* mRNA	*Wnt* mRNA	*β-catenin* mRNA
MCF-10A	1.00 ± 0.02	0.98 ± 0.01	0.99 ± 0.02
MDA-MB-231	0.33 ± 0.14[1)]	2.68 ± 0.49[1)]	2.37 ± 0.41[1)]

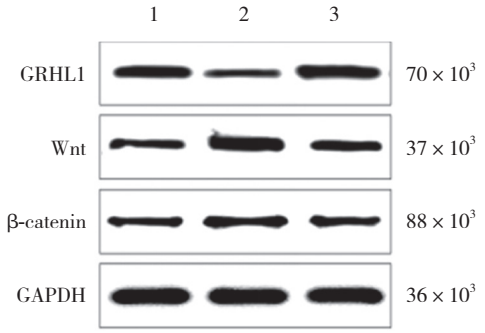
1) $P < 0.05$ vs. MCF-10A cells.

2.2　GRHL1对乳腺癌细胞中GRHL1、Wnt和β-catenin蛋白表达水平的影响

与对照组相比，低表达*GRHL1*组MDA-MB-231细胞中GRHL1蛋白表达水平降低，Wnt和β-catenin蛋白表达水平升高（$P < 0.05$）。与低表达*GRHL1*组相比，过表达*GRHL1*组MDA-MB-231细胞中GRHL1蛋白表达水平升高，Wnt和β-catenin蛋白表达水平降低（$P < 0.05$）。见图1、表2。

2.3　GRHL1对乳腺癌细胞增殖和侵袭能力的影响

与对照组相比，低表达*GRHL1*组MDA-MB-231细胞的增殖和侵袭能力增强（$P < 0.05$）。与低表达*GRHL1*组相比，过表达*GRHL1*组MDA-MB-231细胞的增殖和侵袭能力降低（$P < 0.05$）。见图2、表3。



1, control group; 2, GRHL1 low-expression group; 3, GRHL1 overexpression group.

图1　Western blotting检测*GRHL1*低表达和过表达后MDA-MB-231细胞中GRHL1、Wnt和β-catenin蛋白表达

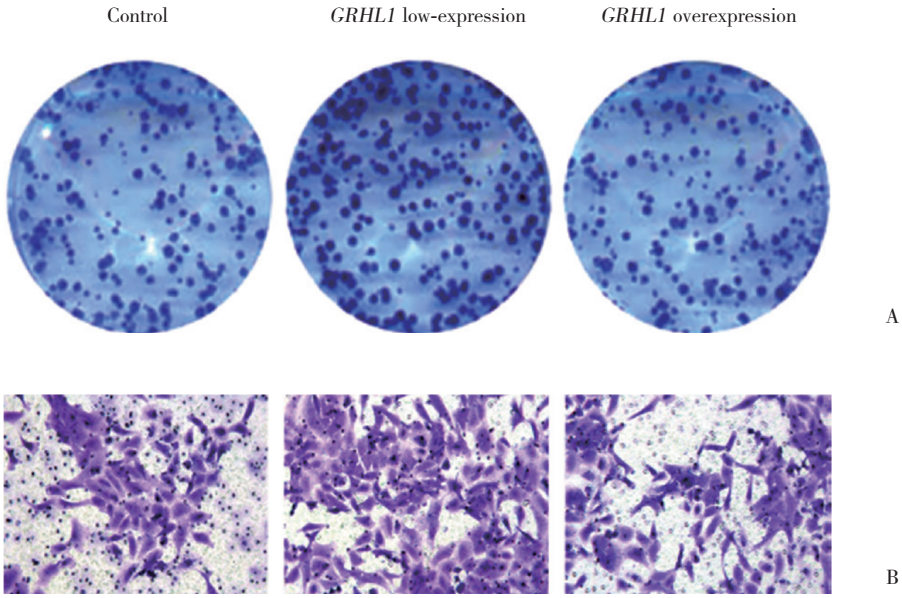
Fig.1　Expression of GRHL1, Wnt, and β-catenin proteins in MDA-MB-231 cells after *GRHL1* low-expression and overexpression detected by Western blotting

表2　*GRHL1*低表达和过表达后MDA-MB-231 细胞中GRHL1、Wnt和β-catenin蛋白表达水平的比较

Tab.2　Comparison of the expression levels of GRHL1, Wnt, and β-catenin proteins in MDA-MB-231 cells after *GRHL1* low-expression and overexpression

Group	GRHL1 protein	Wnt protein	β-catenin protein
Control	1.00 ± 0.01	0.99 ± 0.02	0.98 ± 0.02
GRHL1 low-expression	0.28 ± 0.11[1)]	2.56 ± 0.42[1)]	1.78 ± 0.32[1)]
GRHL1 overexpression	1.35 ± 0.27[2)]	1.24 ± 0.16[2)]	1.36 ± 0.32[2)]

1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. *GRHL1* low-expression.



A, colony forming assay; B, Transwell assay.

图2　集落形成和Transwell实验检测*GRHL1*低表达和过表达后MDA-MB-231细胞的增殖和侵袭能力　×100

Fig.2　Proliferation and invasion of MDA-MB-231 cells after *GRHL1* low-expression and overexpression detected by colony forming and Transwell assays　×100

表3　低表达和过表达*GRHL1*后MDA-MB-231细胞集落生成和侵袭细胞数量的比较

Tab.3　Comparison of the number of colony formation and invasive cells in MDA-MB-231 cells after *GRHL1* low-expression and overexpression

Group	Relative number of colonies	Relative number of invasive cells
Control	1.00 ± 0.02	0.99 ± 0.01
GRHL1 low-expression	3.41 ± 0.54[1)]	2.93 ± 0.41[1)]
GRHL1 overexpression	1.75 ± 0.36[2)]	1.58 ± 0.27[2)]

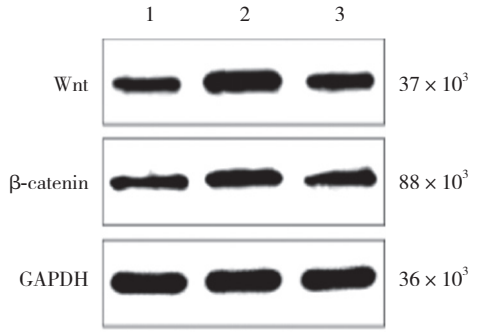
1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. *GRHL1* low-expression group.

2.4　过表达*GRHL1*逆转过表达*Wnt*对乳腺癌细胞Wnt和β-catenin表达的影响

与对照组相比，过表达*Wnt*组MDA-MB-231细胞中Wnt和β-catenin蛋白表达水平升高（$P < 0.05$）。与过表达*Wnt*组相比，过表达*GRHL1*+过表达*Wnt*组MDA-MB-231细胞中Wnt和β-catenin蛋白表达水平降低（$P < 0.05$）。见图3、表4。

2.5　过表达*GRHL1*逆转过表达*Wnt*对乳腺癌细胞增殖和侵袭能力的影响

与对照组相比，过表达*Wnt*组MDA-MB-231细胞增殖和侵袭能力增强（$P < 0.05$）；与过表达*Wnt*组相比，过表达*GRHL1*+过表达*Wnt*组MDA-MB-231 细胞增殖和侵袭能力降低（$P < 0.05$）。见表4、图4。



1, control group; 2, *Wnt* overexpression group; 3, *GRHL1* overexpression+*Wnt* overexpression group.

图3　Western blotting检测过表达*Wnt*和过表达*GRHL1*+过表达*Wnt*后MDA-MB-231细胞中Wnt和β-catenin蛋白表达

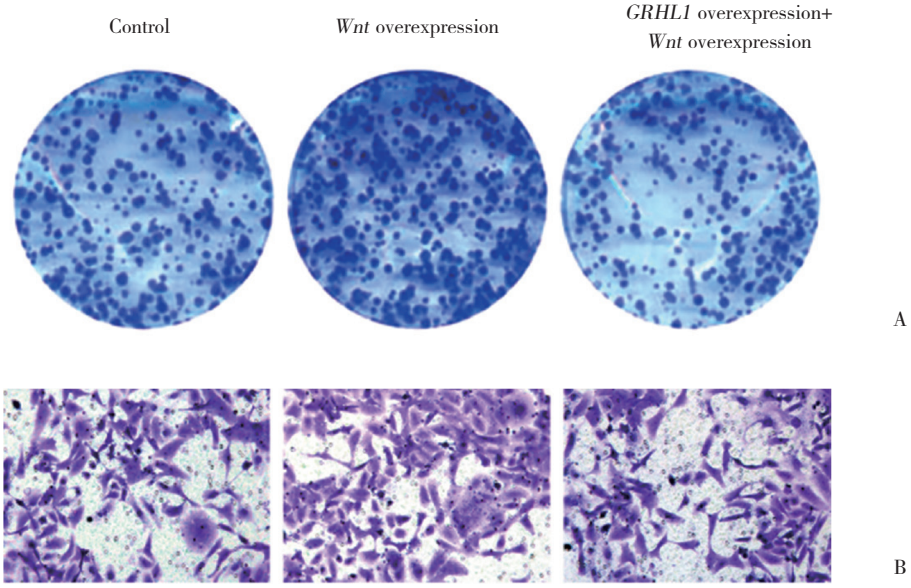
Fig.3　Expression of Wnt and β-catenin in MDA-MB-231 cells after *Wnt* overexpression and *GRHL1* overexpression+*Wnt* overexpression detected by Western blotting

表4　过表达*Wnt*和过表达*GRHL1*+过表达*Wnt*后MDA-MB-231细胞中Wnt和β-catenin蛋白表达水平以及集落形成和侵袭细胞数量的比较

Tab.4　Comparison of the expression levels of Wnt and β-catenin proteins and the number of colony forming and invasive cells in MDA-MB-231 cells after *Wnt* overexpression and *GRHL1* overexpression + *Wnt* overexpression

Group	Wnt protein	β-catenin protein	Relative number of colonies	Relative number of invasive cells
Control	1.00 ± 0.02	0.99 ± 0.01	1.00 ± 0.02	0.99 ± 0.02
Wnt overexpression	2.67 ± 0.37[1)]	2.21 ± 0.15[1)]	3.25 ± 0.62[1)]	2.17 ± 0.31[1)]
GRHL1 overexpression + *Wnt* overexpression	1.45 ± 0.22[2)]	1.37 ± 0.11[2)]	2.31 ± 0.45[2)]	1.65 ± 0.22[2)]

1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. *Wnt* overexpression group.



A, colony forming assay; B, Transwell assay.

图4　克隆形成和Transwell实验检测过表达*Wnt*和过表达*GRHL1*+过表达*Wnt*后MDA-MB-231细胞的增殖和侵袭能力　×100

Fig.4　Proliferation and invasion of MDA-MB-231 cells after *Wnt* overexpression and *GRHL1* overexpression + *Wnt* overexpression detected by colony formation and Transwell assays　×100

3　讨论

乳腺癌转移是导致乳腺癌死亡率高的主要原因，且超过90%的乳腺癌死亡是由于转移引起的并发症。乳腺癌患者的5年生存率仅为26%，目前虽然许多治疗方法可以改善和延长转移性乳腺癌患者的寿命，但仍无治愈转移性乳腺癌的方法[9]。因此，深入研究乳腺癌的发病机制以及可能的治疗靶点，对于提高患者的生存率和预后至关重要。

GRHL是一种重要的高度保守的转录因子，参与调节胚胎发生过程和恶性肿瘤进展。GRHL家族的3个成员（GRHL1~GRHL3）可以驱动转录，从而激活多种协调途径，在增殖、迁移等过程中发挥重要作用[10]。*GRHL3*是一种有效的肿瘤抑制基因，参与结直肠癌、甲状腺癌等恶性肿瘤的发生过程[11]。*GRHL2*也在乳腺癌等恶性肿瘤中发挥作用，既可以作为致癌基因，也可以作为潜在的抑癌基因[12]。近年来研究[13]发现，GRHL1在子宫内膜癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤中异常表达，且其表达水平与肿瘤的恶性程度及患者预后密切相关。此外，研究[14]显示，GRHL1在乳腺癌中表达异常。本研究结果显示，GRHL1在乳腺癌细胞中表达水平降低，低表达*GRHL1*可促进乳腺癌细胞增殖和侵袭，过表达*GRHL1*可抑制乳腺癌细胞增殖和侵袭。但GRHL1在乳腺癌中的具体调控机制尚未完全明确，仍需进一步探索。

Wnt/β-catenin信号通路是一条高度保守的信号通路，在胚胎发育、细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡及肿瘤发生和发展中发挥关键作用。Wnt蛋白是一类分泌型糖蛋白，可作为信号分子启动整个通路，Wnt通路失调参与各种恶性肿瘤发生的几乎所有阶段。β-catenin是Wnt/β-catenin信号通路的核心分子，没有Wnt信号时，细胞质中的β-catenin大部分被磷酸化后通过泛素–蛋白酶体途径降解，细胞内β-catenin维持在较低水平。当Wnt信号激活通路后，β-catenin的降解过程被抑制，其在细胞质中积累，并进入细胞核。在细胞核内，β-catenin与部分转录因子结合，调节细胞的增殖、分化等多种生物学过程[6]。近年来研究显示，Wnt/β-catenin信号通路的异常激活是乳腺癌发生和发展的核心机制之一，该通路可通过调控下游靶基因的表达，促进乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭，抑制细胞凋亡，同时参与乳腺癌干细胞干性维持、免疫微环境调控及治疗耐药等过程。本研究结果显示，Wnt/β-catenin信号通路蛋白在乳腺癌细胞中高表达，过表达*Wnt*可上调该通路蛋白，促进乳腺癌细胞的增殖和侵袭，这与既往研究结果一致。然而，GRHL1是否可通过调控Wnt/β-catenin信号通路参与乳腺癌进展，尚未见研究报道。本研究结果显示，过表达*GRHL1*可逆转过表达*Wnt*激活乳腺癌细胞中Wnt/β-catenin信号通路，并抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭能力。

综上所述，低表达GRHL1通过激活Wnt/β-catenin信号通路增强乳腺癌细胞侵袭和增殖能力。本研究首次阐明了GRHL1、Wnt/β-catenin信号通路与乳腺癌细胞恶性生物学行为的潜在联系，将为后续乳腺癌研究提供新的线索。本研究存在一定的局限性，仅在细胞水平探讨了GRHL1调控Wnt/β-catenin信号通路的机制，未进行动物实验验证。后续需建立乳腺癌裸鼠移植瘤模型，进一步明确GRHL1在体内的作用。

参考文献：

[1] KAWIAK A. Molecular research and treatment of breast cancer [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (17): 9617. DOI: 10.3390/ijms23179617.

[2] TESCH ME, PARTRIDGE AH. Treatment of breast cancer in young adults [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2022, 42: 1-12. DOI: 10.1200/EDBK_360970.

[3] TAO X, LI T, GANDOMKAR Z, et al. Incidence, mortality, survival, and disease burden of breast cancer in China compared to other developed countries [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2023, 19 (6): 645-654. DOI: 10.1111/ajco.13958.

[4] MOUBADDER L, COLLIN LJ, NASH R, et al. Drivers of racial, regional, and socioeconomic disparities in late-stage breast cancer mortality [J]. Cancer, 2022, 128 (18): 3370-3382. DOI: 10.1002/cncr.34391.

[5] HE Y, GAN M, WANG Y, et al. EGFR-ERK induced activation of GRHL1 promotes cell cycle progression by up-regulating cell cycle related genes in lung cancer [J]. Cell Death Dis, 2021, 12 (5): 430. DOI: 10.1038/s41419-021-03721-9.

[6] ZHANG X, DONG N, HU X. Wnt/β-catenin signaling inhibitors [J]. Curr Top Med Chem, 2023, 23 (10): 880-896. DOI: 10.2174/1568026623666230303101810.

[7] WANG J, YU H, DONG W, et al. N6-methyladenosine-mediated up-regulation of FZD10 regulates liver cancer stem cells' properties and lenvatinib resistance through WNT/β-catenin and hippo signaling pathways [J]. Gastroenterology, 2023, 164 (6): 990-1005. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.041.

[8] CHEN ZH, TIAN Y, ZHOU GL, et al. CMTM7 inhibits breast cancer progression by regulating Wnt/β-catenin signaling [J]. Breast Cancer Res, 2023, 25 (1): 22. DOI: 10.1186/s13058-023-01620-9.

[9] PATEL U, SUSMAN D, ALLAN AL. Influence of extracellular vesicles on lung stromal cells during breast cancer metastasis [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (14): 11801. DOI: 10.3390/ijms241411801.

[10] GASPERONI JG, FULLER JN, DARIDO C, et al. Grainyhead-like (Grhl) target genes in development and cancer [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (5): 2735. DOI: 10.3390/ijms23052735.

[11] XU Y, LIU C, MENG Q. ZNF217 mediates transcriptional activation of GRHL3 to regulate SLC22A31 and promote malignant progression in thyroid cancer [J]. Mol Biotechnol, 2025, 67 (9): 3753-3768. DOI: 10.1007/s12033-024-01292-6.

[12] WANG Z, COBAN B, WU H, et al. GRHL2-controlled gene expression networks in luminal breast cancer [J]. Cell Commun Signal, 2023, 21 (1): 15. DOI: 10.1186/s12964-022-01029-5.

[13] GUO S, BAI W, CUI F, et al. Exploration of the correlation between GRHL1 expression and tumor microenvironment in endometrial cancer and immunotherapy [J]. Pharmgenomics Pers Med, 2024, 17: 91-103. DOI: 10.2147/PGPM.S453061.

[14] KIM S, YANG JW, KIM C, et al. Impact of suppression of tumorigenicity 14 (ST14)/serine protease 14 (Prss14) expression analysis on the prognosis and management of estrogen receptor negative breast cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7 (23): 34643-34663. DOI: 10.18632/oncotarget.9155.

（编辑　陈　姜）