·慢病专题：癌症·

GREM1 调控非小细胞肺癌恶性进展功能异质性及其临床转化的研究进展*

张志鹏，夏　澍，李禹辰，黎芯怡，郭肖肖△
（南京医科大学康达学院，江苏 连云港 222000）

［摘　要］ 非小细胞肺癌（NSCLC）的侵袭、转移机制尚未完全阐明，亟须探索新的分子靶点。GREM1 作为骨形态发生蛋白（BMP）拮抗剂及转化生长因子-β（TGF-β）信号通路调控因子，在 NSCLC 中呈明显高表达，其表达强度与淋巴结转移、远处转移、患者生存期缩短独立相关，尤其是在肺腺癌亚型中上调更为突出。然而 GREM1 在肿瘤演进中具有明显的功能异质性，表现为促癌与抑癌双重角色，既可通过调控上皮-间质转化进程、介导与血管内皮生长因子受体 2 信号的双重交互（促血管生成或抗血管生成）、抑制 BMP-2/4/7 解除生长抑制，以及协同癌症相关成纤维细胞外泌体促进肿瘤转移等方式驱动恶性行为；又可在特定微环境中通过拮抗 TGF-β 通路发挥抑瘤效应。这种功能的异质性源于 GREM1 蛋白构象、局部浓度梯度、翻译后修饰、肿瘤微环境细胞来源的多样性。该文系统综述了 GREM1 在 NSCLC 中的表达特征、分子机制及其在其他肿瘤中的矛盾性研究证据，重点剖析了其功能转换的潜在分子开关与信号网络交叉对话。尽管 GREM1 作为预后生物标志物和治疗靶点展现出重要潜力，但其临床转化仍面临精准界定表达阈值、规避干预后功能失衡等挑战。未来研究需深度解析 GREM1 的细胞来源特异性调控机制，建立标准化的临床解读体系，并探索与现有疗法的协同策略。

［关键词］ GREM1；　非小细胞肺癌；　上皮-间质转化；　骨形态发生蛋白；　肿瘤微环境；　综述
DOI：10.3969/j.issn.1009-5519.2026.07.004　　**中图法分类号**：R734.2
文章编号：1009-5519(2026)07-1458-06　　**文献标识码**：A

Research progress on functional heterogeneity and clinical transformation of GREM1 in regulating malignant progression of non-small cell lung cancer*

Zhang Zhipeng, *Xia Shu*, *Li Yuchen*, *Li Xinyi*, *Guo Xiaoxiao*△
(*Kangda College of Nanjing Medical University*, *Lianyungang*, *Jiangsu* 222000, *China*)

［**Abstract**］ The invasion and metastasis mechanisms of non-small cell lung cancer (NSCLC) have not been fully elucidated, and new molecular targets need to be explored urgently. GREM1, as a bone morphogenetic protein (BMP) antagonist and a regulator of the transforming growth factor-β (TGF-β) signaling pathway, shows significantly high expression in NSCLC. Its expression intensity is independently associated with lymph node metastasis, distant metastasis, and shortened patient survival, and is particularly more prominent in the lung adenocarcinoma subtype. However, GREM1 exhibits significant functional heterogeneity during tumor progression, performing both oncogenic and tumor-suppressive roles. It can drive malignant behavior by regulating the epithelial-mesenchymal transition process, mediating dual interactions with vascular endothelial growth factor receptor 2 signals (pro-angiogenic or anti-angiogenic), inhibiting the release of BMP-2/4/7 to relieve growth inhibition, and synergizing with cancer-associated fibroblast exosomes to promote tumor metastasis; it can also exert anti-tumor effects in specific microenvironments by antagonizing the TGF-β pathway. This functional heterogeneity stems from its protein conformation, local concentration gradients, post-translational modifications, and the diversity of cell sources from the tumor microenvironment. This review systematically summarized the expression profile and molecular mechanisms of GREM1 in NSCLC, and contradictory research evidence of GREM1 in NSCLC, with a focus on analyzing the potential molecular switches and cross-dialogue of signal networks for its functional transformation. Although GREM1 shows significant potential as a

* **基金项目**：江苏省大学生创新创业训练计划项目（202413980028Y）；南京医科大学康达学院科研发展基金重点项目（KD2022KYJJZD049）；南京医科大学科技发展基金项目（NMUB20230278）。

△ **通信作者**，E-mail：xiaoxiao301810@163.com。

网络首发　https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20260526.1551.002(2026-05-26)

引用格式：张志鹏，夏澍，李禹辰，等. GREM1 调控非小细胞肺癌恶性进展功能异质性及其临床转化的研究进展[J]. 现代医药卫生，2026，42(7)：1458-1463.

prognostic biomarker and therapeutic target, its clinical translation still faces challenges such as precisely defining the expression threshold and avoiding functional imbalance after intervention. Future research should deeply explore the cell source-specific regulatory mechanism of GREM1, establish a standardized clinical interpretation system, and explore collaborative strategies with existing therapies.

[**Key words**] GREM1; Non-small cell lung cancer; Epithelial-mesenchymal transition; Bone morphogenetic protein; Tumor microenvironment; Review

流行病学数据显示，自 21 世纪以来肺癌已成为严重威胁人类健康的主要恶性肿瘤[1]。其中非小细胞肺癌（NSCLC）约占肺癌总数的 80%，其全球发病率、死亡率仍呈持续上升趋势[2]。因此，探寻与 NSCLC 发生、发展密切相关的关键分子靶点对改善患者治疗策略与预后具有至关重要的意义。GREM1 是一种分泌型蛋白，作为骨形态发生蛋白（BMP）的关键拮抗剂及转化生长因子-β（TGF-β）信号通路的抑制剂在胚胎发育、组织稳态等多种生物学过程中发挥着重要作用[3]。近年来，有研究发现，GREM1 通过参与调控上皮-间质转化（EMT）等过程深度介入肿瘤的演进[4]。尤为值得注意的是，GREM1 在肿瘤发展中扮演着双重角色，一方面通过拮抗 BMP 信号通路可能促进肿瘤进展[5]；另一方面其抑制 TGF-β 通路的功能又可能发挥抑癌效应[6]。这种功能的复杂性使其成为肿瘤研究领域的热点。现将 GREM1 在 NSCLC 发生、发展中的作用及其分子机制的最新研究进展综述如下。

本研究的文献检索覆盖 PubMed（2021 年 1 月至 2026 年 1 月）、CNKI（2021 年 1 月至 2026 年 1 月）、Google Scholar（自数据库建立至 2026 年 1 月）、Sci-Hub（自平台创建至 2026 年 1 月）四大数据库，具体检索词见表 1。为保障文献检索的全面性采用表 1 所示的系统检索策略，并在初筛阶段通过评估摘要与标题确认文献与目标主题的相关性。大部分引用的英文文献和少数中文文献，且尽可能地选取最新研究成果；同时，为追溯 GREM1 调控与 NSCLC 领域的关键发现与演进脉络也引用了少量具有里程碑意义的早期研究。

表 1　PubMed、CNKI、Google Scholar、Sci-Hub 数据库的检索策略

Query	Search term
#1	Gremlin1
#2	Non-small cell lung cancer
#3	Epithelial-Mesenchymal Transition
#4	Bone morphogenetic protein
#5	Tumor microenvironment
#6	#1 AND #2
#7	#2 AND #3
#8	#1 AND #3
#9	#1 AND #2 AND #4
#10	#1 AND #2 AND #5
#11	#1 AND #4 AND #5
#12	#2 AND #3 AND #5
#13	#2 AND #4 AND #5

1　GREM1 的分子特征

1.1　基因结构与蛋白特性　Gremlin 基因最初于 1997 年由 Blair 团队发现，该团队从 v-mos 癌基因转染的大鼠成纤维细胞中分离出此基因，并因其表达下调而命名为 DRM[7]。该基因包含一个开放阅读框，可编码一个由 184 个氨基酸组成的蛋白质，其相对分子质量约为 20.68×10^3。2008 年 Caroline 团队从非洲爪蟾的神经鞘中成功分离出 Gremlin 同源基因[8]。后续研究证实，Gremlin 基因在人体内广泛表达，可在脑、卵巢、小肠、结肠，以及神经元、星形胶质细胞和成纤维细胞等多种组织与细胞中检测到[9]。该基因定位于人类染色体 15q13～q15 区域，其转录翻译产物包括 GREM1、GREM2、GREM3 3 种蛋白亚型[10]。其中 GREM1 蛋白由 184 个氨基酸构成，相对分子质量约为 20.7×10^3，是一种典型的分泌蛋白[11]。

1.2　作为 BMP 拮抗剂的基本功能　BMP 属 TGF-β 超家族，是一类多功能的细胞因子[12]。通过与细胞膜上的 BMP 受体结合激活下游信号传导，从而在调控细胞增殖、分化与凋亡，以及胚胎发育、骨骼形成、组织修复与再生等关键生物学过程中发挥核心作用[12-14]。目前已知的 BMP 亚型已有 20 多种，而 GREM1 能特异性结合并抑制其中的 BMP-2、BMP-4 和 BMP-7，进而有效阻断 BMP 信号通路的传导[15]。这一拮抗作用在胚胎发育、伤口愈合等生理过程中扮演着关键角色[16]。

1.3　与其他信号通路的相互作用　除拮抗 BMP 通路外，GREM1 也参与了其他信号通路的调控。早期研究发现，GREM1 能与血管内皮生长因子（VEGF）受体 2（VEGFR2）结合，并发挥促进血管生成的作用[17]。然而近期研究揭示了更为复杂的作用机制，GREM1 能以不同的形式或构象与 VEGFR2 相互作用，在某些条件下反而表现出抗血管生成和抑制肿瘤生长的功能[18]。表明 GREM1 的功能高度依赖于其具体的细胞微环境和分子结合状态。

2　GREM1 在 NSCLC 中的表达特征

2.1　表达水平与临床预后的关系　临床研究表明，GREM1 在 NSCLC 组织中的表达水平明显高于癌旁正常组织[19]。这种异常高表达与肿瘤的恶性进展密切相关。具体而言，GREM1 表达水平在发生淋巴结转移或远处转移的肿瘤组织中进一步上调，提示其深度参与了 NSCLC 的侵袭性过程[20]。从预后角度看肿瘤组织中 GREM1 高表达是患者总生存期和无病生存期缩短的独立危险因素[21]。其机制可能在于 GREM1 通过促进 EMT 和影响肿瘤微环境从而驱动

疾病进展[4]。因此，GREM1 表达水平不仅可作为评估 NSCLC 恶性程度的潜在生物标志物，还有望成为预测患者预后的重要指标。

2.2 在不同亚型中的表达差异　GREM1 表达谱在 NSCLC 亚型间存在明显异质性，在肺腺癌中的上调尤为突出，与特定致癌信号激活相关，而在肺鳞癌中呈不同的调控模式[22]。该差异可能与特定染色体区域遗传不稳定性和亚型特异性转录调控网络相关，凸显了 GREM1 作为亚型特异性标志物的价值[23]。

2.3 协同转化与治疗抵抗机制　GREM1、THBS2 在 NSCLC 组织中常协同高表达，与患者不良预后明显相关。临床队列数据显示，其高表达与肿瘤微环境中抑制性免疫细胞浸润模式（如 $CD8^+$ T 细胞和 $CD11c^+$ T 细胞减少）相关[21]。GREM1/THBS2 信号网络被认为可能通过驱动 EMT 和激活替代性生存通路，如 Ras 关联蛋白 1（Rap1）通路。尽管可帮助肿瘤细胞逃避表皮生长因子受体（EGFR）通路的抑制，从而参与表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）耐药，但这一路径还在理论阶段，在 EGFR 突变型 NSCLC 的临床验证中还需进一步探索[24]。微小 RNA-205-5p 可靶向抑制 GREM1 的表达，进而调控其下游 Rap1 信号通路，影响肿瘤细胞的侵袭、转移[25]。

3　GREM1 调控 NSCLC 恶性生物学行为的分子机制

3.1 通过 EMT 促进侵袭、转移　部分患者检查出肺癌时已是疾病晚期，肺癌已向外转移并在其他部位产生继发肿瘤，EMT 在其中扮演着关键角色[26]。EMT 指上皮细胞通过特定程序转化为具有间充质表型细胞的生物学过程，是细胞发育的一个重要过程[27]。EMT 分为 3 型，EMT Ⅰ型，与胚胎植入、发育和器官形成相关[28]；EMT Ⅱ型，与组织再生、损伤修复和器官修复有关[29]；EMT Ⅲ型，促进肿瘤细胞的侵袭、转移[29]。目前，大量研究表明，TGF-β 在 EMT 发生过程中具有主要作用，主要通过其下游的 Smad 蛋白信号传导引起 EMT[30]。在经典 TGF-β/Smad 信号通路中 Smad2、Smad3 对 EMT 的形成具有正向调控作用，而 Smad7 对 TGF-β/Smad 信号通路具有负调控作用[31]。尽管关于 EMT（尤其是 EMT Ⅲ型）通过 TGF-β/Smad 通路驱动肿瘤转移的机制已有一定认识，但如何将这些精细的分子机制转化为针对晚期肺癌患者的具体诊疗策略仍需进一步深入探讨。

3.2 在血管生成中的双重调控　血管生成是指从现有的血管中进一步发展形成新的血管，异常的血管可满足肿瘤的营养与氧气，是肿瘤发展的重要前提[32]。VEGF-VEGFR 在血管生成中具有主要作用[33]。VEGFR2 为 VEGF 的主要功能受体，VEGF 与 VEGFR2 结合可调节血管内皮细胞的增殖和迁移，促进肿瘤血管生成[34]。有研究表明，GREM1 能与 VEGFR2 结合发挥血管生成作用，其是一种新型的促血管生成因子[18]。然而最近研究表明，GREM1 可通过不同的形式与 VEGFR2 结合，使其具有抗血管生成和抗肿瘤生成功能[35-36]。这种功能上的矛盾性提示 GREM1 在 NSCLC 血管生成中的最终效应可能高度依赖于肿瘤微环境的具体背景，如其蛋白构象、局部浓度、共存信号分子等[37]。这一双重角色也使 GREM1 成为一个极具潜力但需谨慎开发的抗血管治疗靶点。由此可见，GREM1 在血管生成中的功能矛盾所构成的转化挑战，并非死胡同，而是一条更精准、更动态、更智能的肿瘤治疗新路径。但 GREM1 如何基于该机制，转化为清晰、可靠的患者分层标准与治疗窗口界定，是从基础发现走向有效药物开发必须解决的核心问题。

3.3 与其他信号通路的通路交互　GREM1 通过抑制 BMP-2/4/7 解除其对细胞增殖的抑制作用，并与 Wnt/β-联蛋白、Hedgehog 等干细胞维持通路交互，形成复杂的促瘤信号网络[38]。这种多通路调控特性进一步巩固了 GREM1 在 NSCLC 中的核心地位，并为联合靶向治疗提供了理论基础。最新研究表明，癌症相关成纤维细胞外泌体（CAF-exo）通过递送 GREM1 蛋白驱动成纤维细胞生长因子 4/音猬因子（FGF4/SHH）正反馈环路激活巨噬细胞，形成免疫抑制环境，从而促进 NSCLC 转移的协同作用通路[39]。未来可考虑通过抑制 CAF-exo 的分泌或其被受体细胞的摄取，从而阻断包括 GREM1 在内的多种促癌信号的传递。GREM1 作为联合治疗靶点的潜力已被发现，但安全性的核心难题在于如何选择性阻断致癌的 CAF-exo，而不影响正常细胞通讯？目前，支撑该靶点的多通路促瘤机制仍主要依赖临床前期实验。

4　GREM1 在其他肿瘤中的研究启示

4.1 在结直肠癌、乳腺癌等中的研究　在结直肠癌中 Dai 等[40]通过体内外实验研究了 GREM1 在促进结直肠癌进展和肝转移的作用，结果显示，敲低 GREM1 可促进结直肠癌细胞增殖和迁移。体内 GREM1 缺失可促进结直肠癌肝转移的发生。通过进一步研究，低 GREM1 可促进磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 通路磷酸化，进而促进结直肠癌细胞增殖和迁移[40]。在乳腺癌中 Neckmann 等[41]发现，在雌激素受体阴性乳腺癌中 GREM1 的高表达与雌激素受体阴性乳腺癌患者无复发生存期降低相关，且 BMP 和其拮抗剂 GREM1 共表达不会消除 GREM1 在雌激素受体阴性乳腺癌患者中的预后价值，这种矛盾的模式可能通过抑制 BMP 的促分化作用维持肿瘤细胞的干细胞特性。在胃癌中有学者发现，Gremlin1 的表达与较浅的肿瘤浸润深度、较小的肿瘤体积、较低的淋巴结转移率、血管侵犯率相关，同时，与较好的 5 年生存率明显相关，其进一步研究发现，与正常组织比较，胃癌中 Gremlin1 的表达明显升高[42]。Gremlin1 在癌症基因组图谱（TCGA）队列，在胃癌中的表达增加很明显。此外，BMP 已被证明在与上皮细胞和上皮衍生癌细胞受体结合后可通过经典信号传导通路抑制其增殖，这种对增殖的抑制作用对卵巢颗粒细胞

(GC)中的 BMP2 也很明显[43]。作为 BMP 拮抗剂，GC 中 Gremlin1 表达升高通过拮抗 BMP 对增殖的抑制而发挥保护作用[44]。在胰腺癌中 Lan 等[45]研究证实，GREM1 是调控人和小鼠胰腺癌细胞异质性的核心因子，其缺失会明显促进胰腺癌上皮细胞向间充质细胞的转化。机制研究表明，GREM1 缺失通过激活 Smad1/5/8 磷酸化并降低 BMP4 诱导的细胞外信号调节激酶(ERK)磷酸化，促进小鼠胚胎成纤维细胞的增殖和迁移[46]。此外，GREM1 过表达可上调 p21Cip1 表达，同时，抑制 p42/44 丝裂原活化蛋白激酶(p42/44 MAPK)信号通路，从而发挥抑癌作用[47]。值得注意的是，Yang 等[48]进行的临床研究揭示了 GREM1 的双重作用，即血清 GREM1 水平升高提示患者预后不良，而组织局部 GREM1 缺失则会促进肿瘤转移。Zhu 等[49]通过泛癌分析发现，GREM1 在多种癌症中扮演一致的促癌角色，并证实其作为预测癌症患者预后不良的生物标志物和潜在治疗靶点的双重潜力。目前，GREM1 在结直肠癌、乳腺癌等多种实体瘤中的作用有了较为明确的认识，表明 GREM1 功能高度依赖具体的肿瘤环境。因此，若想将 GREM1 发展为通用的治疗靶点或预后标志物就必须仔细考量其在不同肿瘤微环境中的特异性。

4.2　对 NSCLC 研究的借鉴意义　GREM1 并非只作用于肿瘤细胞，其作为 BMP 的拮抗剂对骨的形成分化也具有重要作用[14]。有研究表明，GREM1 在绝经大鼠骨髓间充质干细胞(MBMSCs)与颌骨骨组织中表达明显上升，进一步研究发现，在大鼠 MBMSCs 成骨分化中 GREM1 通过抑制 BMP-Smad1/5 通路抑制骨形成，而 BMP2 则在一定程度上激活该通路抑制骨形成而促进骨分化[50]。敲低 GREM1 可降低绝经后大鼠骨分化的抑制作用，为绝经后骨质疏松提供了更丰富的治疗思路[51]。在卵巢储备功能减退(DOR)中 GREM1 是 GC 分泌的生长分化因子-9(GDF9)的下游基因，GDF-9 对正常卵母细胞发育至关重要[52]。现有研究发现，GREM1 通过调节 GC 扩展过程影响卵泡发育和卵巢储备功能，GC 扩展相关基因的表达随外源性 GREM1 蛋白浓度增加而提高，但具体机制还不清晰，GREM1 可能为未来治疗 DOR 提供新的靶点[53-54]。现有文献报道，在增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)中，GREM1 在 PDR 患者玻璃体液中明显提高，其由视网膜 Müller 细胞分泌，小胶质细胞受 GREM1 刺激后出现纤维化，同时，小鼠体内实验发现，氧诱导视网膜病变组病理性新生血管面积明显增加[55]；激光诱导脉络膜新生血管组的脉络膜新生血管体积增大，纤维连接蛋白沉积增多，小胶质细胞纤维化加重[56-57]。但 GREM1 在 PDR 中的发生机制和在疾病中的作用仍存在很多未知，需从多方面继续探索和挖掘。GREM1 在骨代谢、卵泡发育等诸多非肿瘤领域的功能研究虽已取得不少成功，但还有很大的探索空间，其临床前证据已描绘出其作用的多样性。然而要据其制定特异性的治疗策略，则在于未来能否完成疾病特异性的深入机制探索与临床验证。GREM1 在癌症中扮演着矛盾的双重角色，其功能是促癌还是抑癌高度依赖于细胞来源、空间位置和信号通路背景。具体来说，当其由肿瘤细胞或肿瘤相关成纤维细胞分泌时主要通过抑制 BMP 信号通路维持癌细胞干性或激活基质细胞，从而在结直肠癌、乳腺癌等多种癌症中发挥促癌作用[46]；但在胰腺导管腺癌中特定上皮细胞来源的 GREM1 却能抑制 EMT，起到抑癌效果[48]。GERM1 功能还取决于空间位置，正常生理条件下间质细胞表达的 GREM1 能调控肠道稳态[58]；而在遗传性癌症综合征，如遗传性多发性息肉病综合征 1 型(HMPS1)中其异常定位并高表达于隐窝上皮，破坏了正常的 BMP 信号梯度，从而启动肿瘤的发生[59]。此外，在不同的通路背景下，GREM1 作用机制也不同，除经典的 BMP 拮抗作用外，其还能作为非经典配体直接激活成纤维细胞生长因子受体 1(FGFR1)、EGFR、VEGFR2 等受体，驱动 MAPK、信号转导与转录激活因子 3(STAT3)等下游信号，从而在特定癌症(如去势抵抗性前列腺癌)中独立地发挥强大的促癌和促血管生成功能[60]。这种复杂性使 GREM1 的表达水平和细胞来源成为一个重要的预后生物标志物，同时，也使其成为一个需根据具体癌症类型进行精准靶向的潜在治疗靶点。

5　挑战与展望

GREM1 在 NSCLC 侵袭、转移中的核心调控作用及其表达水平与患者预后的明显相关性确立了其作为生物标志物与靶向治疗节点的双重价值。对此提出关于对未来临床转化的具体展望：(1)在患者分层上，简单的“阳性/阴性”已无法满足对病因的判断，需在基于单位大小内 $GREM1^+$ 细胞的数量和基于类似功能特征等条件下以精确锁定“GREM1 驱动”型肿瘤。(2)在上述基础上，开发具体、全面的伴随诊断体系至关重要，包括利用血清 GREM1 水平进行患者预后评估与疗效动态监测，以及通过组织活检同时检测 GREM1 及其关键受体(如 FGFR1)的表达，以预测靶向治疗响应，并评估其与免疫微环境的关联以指导联合治疗。(3)针对 GREM1 通过 FGFR1/MAPK 等通路发挥作用的机制，利用 GREM1 抑制剂与下游丝裂原活化蛋白酶激酶/细胞外信号调节激酶(MEK/ERK)抑制剂联用，以防止旁路激活。

总之，唯有将精密的患者分层、合理全面的伴随诊断和理性的联合用药策略三者深度融合才能将 GREM1 这一充满矛盾的靶点转化为切实的临床获益，实现真正的精准肿瘤治疗。

参考文献

[1] Thandra K C, Barsouk A, Saginala K, et al. Epidemiology of lung cancer[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2021, 25(1): 45-52.

[2] Chen H Y, Liu L L, Zhang M J, et al. Correlation of LOXL2 expression in non-small cell lung cancer with im-

munotherapy[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2024, 17(9): 268-286.
[3] Gareth C G D, Dedi N, Jones P S, et al. Discovery of ginisortamab, a potent and novel anti-gremlin-1 antibody in clinical development for the treatment of cancer[J]. MAbs, 2023, 15(1): 2289681.
[4] Li H, Zhou Y, Xiao J, et al. A comprehensive prognostic and immunological implications of gremlin1 in lung adenocarcinoma[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1529195.
[5] Jin Z, Cao Y S. Gremlin1: a BMP antagonist with therapeutic potential in oncology[J]. Invest New Drugs, 2024, 42(6): 716-727.
[6] Babaeenezhad E, NaghibalhossainI F, Rajabibazl M, et al. The roles of microRNA miR-185 in digestive tract cancers[J]. Noncoding RNA, 2022, 8(5): 67.
[7] Topol L Z, Marx M, Laugier D, et al. Identification of drm, a novel gene whose expression is suppressed in transformed cells and which can inhibit growth of normal but not transformed cells in culture[J]. Mol Cell Biol, 1997, 17(8): 4801-4810.
[8] Pearl E J, Barker D, Day R C, et al. Identification of genes associated with regenerative success of Xenopus laevis hindlimbs[J]. BMC Dev Biol, 2008, 8(1): 66-68.
[9] Laurila R, Parkkila S, Isola J, et al. The expression patterns of gremlin 1 and noggin in normal adult and tumor tissues[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(7): 1400-1408.
[10] Costello C M, Cahill E, Martin F, et al. Role of gremlin in the lung[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 42(5): 517-523.
[11] Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet (London, England), 2011, 378(9791): 607-620.
[12] Zou M L, Chen Z H, Teng Y Y, et al. The smad dependent TGF-β and BMP signaling pathway in bone remodeling and therapies[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 593310.
[13] Chen X, Li J, Xiang A, et al. BMP and activin receptor membrane bound inhibitor: BAMBI has multiple roles in gene expression and diseases (review)[J]. Exp Ther Med, 2024, 27(1): 28.
[14] Wu M R, Wu S L, Chen W, et al. The roles and regulatory mechanisms of TGF-beta and BMP signaling in bone and cartilage development, homeostasis and disease[J]. Cell Res, 2024, 34(2): 101-123.
[15] Kalal A A, Mohapatra S. A comprehensive review exploring the role of bone morphogenetic proteins[BMP]: biological mechanisms[J]. Curr Issues Mol Biol, 2025, 47(3): 156.
[16] Palacio V, Pancho A, Morabito A, et al. Single-cell profiling of penta- and tetradactyl mouse limb buds identifies mesenchymal progenitors controlling digit numbers and identities[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 1226.
[17] Ciuclan L, Sheppard K, Dong L, et al. Treatment with anti-gremlin 1 antibody ameliorates chronic hypoxia/SU5416-induced pulmonary arterial hypertension in mice[J]. Am J Pathol, 2013, 183(5): 1461-1473.
[18] Elemam N M, Malek A I, Mahmoud E E, et al. Insights into the role of gremlin-1, a bone morphogenic protein antagonist, in cancer initiation and progression[J]. Biomedicines, 2022, 10(2): 210-214.
[19] Kim B G, Park K, Hwang M, et al. Identification of GREM-1 and GAS6 as specific biomarkers for cancer-associated fibroblasts derived from patients with non-small cell lung cancer[J]. Cancers(Basel), 2025, 17(17): 2858.
[20] Budi H S, Younus L A, Lafta M H, et al. The role of miR-128 in cancer development, prevention, drug resistance, and immunotherapy[J]. Front Oncol, 2023, 12: 1067974.
[21] Bao Y F, Yan E S, Wang N. Evaluation of GREM1 and THBS2 as prognostic markers in in non-small cell lung cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(10): 7849-7856.
[22] Megyesfalvi Z, Gay C M, Popper H, et al. Clinical insights into small cell lung cancer: tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(6): 620-652.
[23] Lu J P, Wang W, Xu M L, et al. A global view of regulatory networks in lung cancer: an approach to understand homogeneity and heterogeneity[J]. Semin Cancer Biol, 2017, 42(1): 31-38.
[24] Du Z F, Kan H F, Sun J H, et al. Molecular mechanisms of acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. Drug Resistance Updates, 2025, 82(1): 101266.
[25] Kan J, Fu B Q, Zhou R S, et al. He-Chan Pian inhibits the metastasis of non-small cell lung cancer via the miR-205-5p-mediated regulation of the GREM1/Rap1 signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2022, 94(1): 153821.
[26] Sun H X, Xiong M T, Xie S S, et al. Epithelial-mesenchymal transition: biological basis and clinical prospects of lung cancer invasion, metastasis, and drug resistance[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2025, 28(2): 155-164.
[27] Chen T, You Y N, Jiang H, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): a biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(12): 3261-3272.
[28] Huang Y H, Hong W Q, Wei X W. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 129.
[29] Marconi G D, Fonticoli L, Rajan T S, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): the type-2 EMT in wound healing, tissue regeneration and organ fibrosis[J]. Cells, 2021, 10(7): 1587.
[30] Hu H H, Chen D Q, Wang Y N, et al. New insights into TGF-β/Smad signaling in tissue fibrosis[J]. Chem Biol Interact, 2018, 292(1): 76-83.
[31] Wu X H, Wang H Y, Chen H M, et al. Overexpression of Smad7 inhibits the TGF-β/Smad signaling pathway and EMT in NPHP1-defective MDCK cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 582(1): 57-63.
[32] Li T, Kang G, Wang T, et al. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer[J]. Oncol Lett,

2018, 16(1): 687-702.
[33] Lungu C N, Mehedinti M C. Molecular motifs in vascular morphogenesis: vascular endothelial growth factor a (VEGFA) as the leading promoter of angiogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12169.
[34] Shah A A, Kamal M A, Akhtar S. Tumor angiogenesis and VEGFR-2: mechanism, pathways and current biological therapeutic interventions[J]. Curr Drug Metab, 2021, 22(1): 50-59.
[35] Borlongan M C, Wang H B. Profiling and targeting cancer stem cell signaling pathways for cancer therapeutics[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11(1): 1125174.
[36] Gila F, Khoddam S, Jamali Z, et al. Personalized medicine in colorectal cancer: a comprehensive study of precision diagnosis and treatment[J]. Per Med, 2025, 22(1): 59-81.
[37] Yan T, Shi J. Angiogenesis and EMT regulators in the tumor microenvironment in lung cancer and immunotherapy[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1509195.
[38] Tamminen J A. TGF-β family signaling in the regulation of cell plasticity in lung cells and mesothelioma[D]. Helsinki: Univ Helsinki, 2014: 102-106.
[39] Wu X Q, Chen W, Fang T Z, et al. CAF-derived exosomes drive the FGF4/SHH feedback loop by encapsulating GREM1 in non-small cell lung cancer[J]. Mol Med, 2025, 31(1): 281-215.
[40] Dai S P, Xu F, Xu X Z, et al. miR-455/GREM1 axis promotes colorectal cancer progression and liver metastasis by affecting PI3K/AKT pathway and inducing M2 macrophage polarization[J]. Cancer Cell Int, 2024, 24(1): 235.
[41] Neckmann U, Wolowczyk C, Hall M, et al. GREM1 is associated with metastasis and predicts poor prognosis in ER-negative breast cancer patients[J]. Cell Commun Signal, 2019, 17(1): 140.
[42] Sun Z W, Cai S, Liu C, et al. Increased expression of gremlin1 promotes proliferation and epithelial mesenchymal transition in gastric cancer cells and correlates with poor prognosis of patients with gastric cancer[J]. Cancer Genomics Proteomics, 2020, 17(1): 49-60.
[43] Li T T, Lai Y W, Han X, et al. BMP2 as a promising anticancer approach: functions and molecular mechanisms [J]. Invest New Drugs, 2022, 40(6): 1322-1332.
[44] Gao Y, De S, Brazil D P. The role of GREMLIN1, a bone morphogenetic protein antagonist, in cancer stem cell regulation[J]. Cells, 2025, 14(8): 810-814.
[45] Lan L X, Evan T, Li H F, et al. GREM1 is required to maintain cellular heterogeneity in pancreatic cancer[J]. Nature, 2022, 607(7917): 163-168.
[46] Gao Z C, Houthuijzen J M, Dijke P, et al. GREM1 signaling in cancer: tumor promotor and suppressor[J]. J Cell Commun Signal, 2023, 17(4): 1517-1526.
[47] Zhu D T, Zhao D, Wang N X, et al. Current status and prospects of GREM1 research in cancer(review)[J]. Mol Clin Oncol, 2023, 19(3): 69.
[48] Yang S, Zhang Y, Hua Y, et al. GREM1 is a novel serum diagnostic marker and potential therapeutic target for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Front Oncol, 2022, 12: 968610.
[49] Zhu M, Zhou H, Zhuo Y, et al. Pan-cancer multi-omics analysis to identify the potential pro-oncogenic properties of GREM1 as a promising targets for cancer prognosis and therapeutics[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2025, 39: 03946320251331850.
[50] Yang S S, LinHu M, Hu X H, et al. GREM1 inhibits osteogenic differentiation of MBMSCs in OVX rats through BMP/Smad1/5 signaling pathway[J]. Regener Ther, 2025, 28(5): 527-535.
[51] 令狐敏. Gremlin1 调控 BMP/Smad1/5 通路抑制绝经后骨质疏松大鼠 MBMSCs 成骨分化的研究[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2024: 210-213.
[52] Martirosyan Y O, Silachev D N, Nazarenko T A, et al. Stem-cell-derived extracellular vesicles: unlocking new possibilities for treating diminished ovarian reserve and premature ovarian insufficiency[J]. Life, 2023, 13(12): 2247.
[53] 周立飞, 郑琳璐, 李林青, 等. 卵巢储备功能减退相关基因及组学研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2024, 33(1): 111-116.
[54] Faizal A M, Elias M H, Jin N M, et al. Unravelling the role of HAS2, GREM1, and PTGS2 gene expression in cumulus cells: implications for human oocyte development competency-a systematic review and integrated bioinformatic analysis[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2024, 15(1): 1274376.
[55] Wu X J, Qin B, Cheng R W, et al. Angiogenic and fibrogenic dual-effect of gremlin1 on proliferative diabetic retinopathy[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(3): 897-915.
[56] 吴心镜. Gremlin1 在增殖性糖尿病视网膜病变中促血管新生和促纤维化的双重作用研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2023: 102-105.
[57] Tenbrock L, Wolf J, Boneva S, et al. Subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: current concepts, therapeutic avenues, and future perspectives [J]. Cell Tissue Res, 2022, 387(3): 361-375.
[58] Koppens M A J, Davis H, Valbuena G N, et al. Bone morphogenetic protein pathway antagonism by GREM1 regulates epithelial cell fate in intestinal regeneration[J]. Gastroenterology, 2021, 161(1): 239-254. e9.
[59] Davis H, Irshad S, Bansal M, et al. Aberrant epithelial GREM1 expression initiates colonic tumorigenesis from cells outside the stem cell niche[J]. Nat Med, 2015, 21(1): 62-70.
[60] Cheng C P, Wang J M, Xu P H, et al. Gremlin1 is a therapeutically targetable FGFR1 ligand that regulates lineage plasticity and castration resistance in prostate cancer[J]. Nat Cancer, 2022, 3(5): 565-580.

(收稿日期: 2025-10-11　修回日期: 2026-02-22)