

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.036

lncRNA DGCR5 在非小细胞肺癌组织中的表达 及其与临床病理特征的相关性分析*

白云波¹ 张振华² 范志刚^{1Δ}

(三二〇一医院 1 肿瘤内科; 2 心胸外科 陕西 汉中 723000)

摘要 目的:探究 lncRNA DGCR5 在非小细胞肺癌(NSCLC)组织中的表达及其与临床病理特征的相关性。方法:选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在我院肿瘤科收治的进行手术治疗的 NSCLC 患者 86 例,在手术期间从患者获得肿瘤和非肿瘤的肺癌旁组织样本。采用 qRT-PCR 测定肿瘤组织及癌旁组织中 lncRNA DGCR5 表达水平。分析 lncRNA DGCR5 表达水平与 NSCLC 患者性别、年龄、临床分期、T 分期、N 分期等临床病理参数的关系,lncRNA DGCR5 表达水平与患者预后总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)的关系。结果:与癌旁组织相比,lncRNA DGCR5 在 NSCLC 肿瘤组织中的表达水平相对较低,差异具有统计学意义($P<0.01$)。lncRNA DGCR5 表达与肿瘤分化程度、TNM 分期、肿瘤体积、淋巴转移和远处转移之间存在明显相关性,差异具有统计学意义($P<0.05$)。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,研究发现 lncRNA DGCR5 高表达组中位 OS 及中位 DFS 分别显著高于 lncRNA DGCR5 低表达组($P<0.05$)。低分化程度、II+IIIa 临床分期、N1-N3 淋巴转移、远处转移、及 lncRNA DGCR5 低表达均与 NSCLC 患者总生存率和无进展生存率相关。结论:lncRNA DGCR5 在 NSCLC 患者肿瘤组织中的表达量降低,NSCLC 患者血 lncRNA DGCR5 表达水平与分化程度、TNM 分期、淋巴转移、远处转移及预后具有相关性。lncRNA DGCR5 可作为早期诊断和治疗 NSCLC 的新型生物标志物。

关键词: lncRNA DGCR5; 非小细胞肺癌; 临床病理特征; 相关性

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2023)02-396-05

Expression of lncRNA DGCR5 in non-small Cell Lung Cancer and its Correlation with Clinicopathological Characteristics*

BAI Yun-bo¹, ZHANG Zhen-hua², FAN Zhi-gang^{1Δ}

(1 Department of Medical Oncology; 2 Cardio-Thoracic Surgery, 3201 Hospital, Hanzhong, Shaanxi, 723000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of lncRNA DGCR5 in non-small cell lung cancer (NSCLC) and its correlation with clinicopathological features. **Methods:** 86 patients with NSCLC who were treated surgically in the oncology department of our hospital from January 2020 to December 2021 were selected, and tumor and non tumor lung cancer tissue samples were obtained from the patients during the operation. The expression level of lncRNA DGCR5 in tumor tissues and adjacent tissues was determined by qRT-PCR. To analyze the relationship between the expression level of lncRNA DGCR5 and the clinicopathological parameters of NSCLC patients, such as gender, age, clinical stage, T stage, N stage, etc. The relationship between the expression level of lncRNA DGCR5 and the prognosis of patients with total survival (OS) and progression free survival (PFS). **Results:** Compared with the adjacent tissues, the expression level of lncRNA DGCR5 in NSCLC tumor tissues was relatively low, and the difference was statistically significant ($P<0.01$). The expression of lncRNA DGCR5 was significantly correlated with tumor differentiation, TNM stage, tumor volume, lymphatic metastasis and distant metastasis ($P<0.05$). Kaplan Meier method was used for survival analysis. It was found that the median OS and DFS in the high expression group of lncRNA DGCR5 were significantly higher than those in the low expression group of lncRNA DGCR5 ($P<0.05$). Low differentiation, clinical stage of II+IIIa, N1-N3 lymphatic metastasis, distant metastasis, and low expression of lncRNA DGCR5 were all related to the overall survival rate and progression free survival rate of NSCLC patients. **Conclusion:** The expression of lncRNA DGCR5 in tumor tissues of NSCLC patients is decreased. The expression level of lncRNA DGCR5 in blood of NSCLC patients is correlated with the degree of differentiation, TNM stage, lymphatic metastasis, distant metastasis and prognosis. lncRNA DGCR5 can be used as a new biomarker for early diagnosis and treatment of NSCLC.

Key words: lncRNA DGCR5; non-small cell lung cancer; Clinicopathological features; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)02-396-05

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2021SF-044)

作者简介:白云波(1986-),男,本科,主治医师,从事肿瘤内科方向研究,E-mail: 19860719e@163.com,

Δ 通讯作者:范志刚(1978-),男,博士,主任医师,从事肿瘤内科方向研究,E-mail: fanzg0414@163.com,电话:0916-2383579

(收稿日期:2022-05-25 接受日期:2022-06-21)

前言

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因^[1]。肺癌在组织学上分为两个主要亚型:小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC), 约占病例的 15%, 非小细胞肺癌 (Non small cell lung cancer, NSCLC), 约占病例的 85%^[2]。由于驱动肺肿瘤发生的不同分子机制, NSCLC 被认为是一种异质性疾病^[3]。NSCLC 早期诊断发现手术后 5 年生存率为 55%~80%, 然而, 40% 的患者在诊断时已是 IV 期肺, 五年生存率为 10-15%^[3]。目前现有的疗法, 包括放射疗法、化学疗法和新兴的靶向疗法, 对于提高肺癌患者的治疗效果仍然不能令人满意^[4]。因此, 充分了解肿瘤进展的机制, 对于早期发现、预防和探索有效的靶向治疗策略具有重要意义。最近, 研究发现 lncRNA 与癌症有关, 它们可以作为癌基因和肿瘤抑制因子发挥作用, 它们的失调与肿瘤细胞生长、凋亡、侵袭和转移有关^[5]。由于 lncRNA 在关键病理生理途径中的作用, 它们作为新型抗癌治疗靶点越来越受到关注^[6]。其中 DiGeorge 综合征关键区基因 5 (DiGeorge syndrome key region gene 5, DGCR5), 最早发现于亨廷顿病。此后的研究报告了 DGCR5 在各种恶性肿瘤中的表达模式和功能, 包括肝脏、乳腺癌、膀胱癌、胆囊癌和结直肠癌^[7]。有趣的是, DGCR5 被发现在大多数肿瘤组织中被下调, 并且这种减少通过激活癌细胞中的 Wnt 信号通路增强细胞增殖、迁移和侵袭^[8]。有研究人员发现, lncRNA DGCR5 在肝细胞癌中表达较低, DGCR5 表达异常与预后不良有关。然而, DGCR5 在胆囊癌组织和细胞系中上调, 并且 lncRNA DGCR5 的沉默通过 JUK 和 p38 MAPK 途径抑制细胞增殖和迁移^[9]。可见 lncRNA DGCR5 在不同癌症的发病机制中具有不同的作用。lncRNA DGCR5 在肺癌中虽已见报道, 但其在 NSCLC 中的作用鲜有报道, 且是否参与调控 NSCLC 的发生发展及预后有待进一步研究。本研究分析 lncRNA DGCR5 表达水平与 NSCLC 患者临床病理特征的关系, 并探讨 lncRNA DGCR5 与 NSCLC 患者预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在我院肿瘤科收治的进行手术治疗的 NSCLC 患者 86 例, 在手术期间从患者获得肿瘤和非肿瘤的肺癌旁组织样本。

入选标准: ① 经病理检查确诊为 NSCLC, 符合《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 (2021 版)》^[10]; ② 血常规、肾功能正常; ③ 随访资料完整; ④ 术前未经任何抗癌治疗; ⑤ 所有研究对象及家属签署知情同意书。

排除标准: ① 合并有其他恶性肿瘤; ② 肝功能异常; ③ 心电图不正常。

86 例患者中, 男性 45 例, 女性 41 例; 年龄 26-83 岁, 中位年龄为 64 岁, 年龄 <60 岁 42 例, ≥60 岁 44 例; 病理类型: 鳞癌 56 例, 腺癌 30 例; 组织分化程度: 高中分化 33 例, 低分化 53 例。

本研究经医院伦理会知情批准及研究对象知情同意。

1.2 主要试剂与仪器

MiRNeasy Mini Kit (Qiagen, Valencia, CA, USA), NanoDrop 2000 (Thermo Fisher, Wilmington, DE, USA), SuperMix (TransGen, 北京, 中国), SYBR green qPCR SuperMix (Applied Biosystems Life Technologies, Foster, CA, USA)。

1.3 qRT-PCR

使用 MiRNeasy Mini Kit 从组织和细胞中提取总 RNA。使用 NanoDrop 2000 测量 RNA 的浓度和质量。根据试剂盒说明, 通过 TransScript 第一链 cDNA 合成 SuperMix 合成第一链 cDNA。RT-PCR 测定由 SYBR green qPCR SuperMix 在 ABI prism 7500 序列检测系统中进行。条件如下: 55℃ 10 分钟, 95℃ 30 秒, 55-59℃ 30 秒和 72℃ 42 秒的 40 个循环。通过 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算倍数变化 (循环阈值)。

1.4 观察指标

lncRNA DGCR5 表达水平与 NSCLC 患者性别、年龄、临床分期、T 分期、N 分期等临床病理参数的关系, lncRNA DGCR5 表达水平与患者预后总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS) 的关系。从确诊为 NSCLC 到死亡日或随访截止日为总生存率, 从确诊为 NSCLC 到临床发现转移、复发或随访截止日期为无进展生存率^[11]。

1.5 随访

采用电话及门诊复查相结合的方法定期随访, 放疗结束后前 3 年, 每 3 个月随访一次; 第 4、5 年改为每 6 个月随访一次, 5 年以后每 12 个月随访一次。随访内容包括: 病理检查或临床检查 (检查区域淋巴结有无转移等)、体格检查 (肺部肿物和颈部肿块消退情况)、影像学检查 (CT 平扫、MRI 检查等)。

1.6 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件包对研究数据进行统计学分析, 计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用 [n(%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 蛋白表达的相关性采用 Spearman 秩相关分析, 绘制生存曲线, 生存数据的分析采用 KaplanMeier 法分析。以 $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 lncRNA DGCR5 蛋白在 NSCLC 组织及癌旁组织中的表达

与癌旁组织相比, lncRNA DGCR5 在 NSCLC 肿瘤组织中的表达水平相对较低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 lncRNA DGCR5 在 NSCLC 组织及癌旁组织中的表达

Table 1 Expression of lncRNA DGCR5 in NSCLC tissues and adjacent tissues

	Relative expression	t	P
Cancerous tissue	5.69 ± 1.64	12.542	<0.001
Paracancerous tissue	1.83 ± 0.32		

2.2 lncRNA DGCR5 表达与患者临床病理的关系

lncRNA DGCR5 表达与肿瘤分化程度、TNM 分期、肿瘤体积、淋巴转移和远处转移之间存在明显相关性,差异具有统计

学意义($P<0.05$);SCYL1-BP1 表达与患者年龄、性别、病理类型、吸烟史之间无显著相关性($P>0.05$)。见表 2。

表 2 lncRNA DGCR5 与临床病理参数相关性分析
Table 2 Correlation analysis between lncRNA DGCR5 and clinical pathological parameters

Clinicopathological parameters		n	lncRNA DGCR5		
			Relative expression	t	P
Gender	male	45	1.80± 0.28	0.276	0.599
	female	41	1.85± 0.30		
Age	<60	42	1.79± 0.35	0.313	0.576
	≥60	44	1.86± 0.32		
Tumor diameter	≤3 cm	43	1.79± 0.32	4.114	0.047
	>3 cm	43	1.85± 0.36		
Pathological type	Squamous cell carcinoma	56	1.78± 0.29	2.12	0.145
	Adenocarcinoma	30	1.86± 0.41		
Smoking history	yes	30	1.84± 0.41	3.784	0.052
	no	56	1.79± 0.29		
Differentiation degree	Low	53	1.65± 0.28	4.787	0.029
	Medium/High	33	1.92± 0.36		
TNM stages	I	49	1.93± 0.27	6.438	<0.001
	II A-III A	22	1.74± 0.26		
Lymphatic metastasis	N0	54	1.93± 0.30	6.651	<0.001
	N1-N3	31	1.68± 0.28		
Distant metastasis	M0	57	1.96± 0.34	6.754	<0.001
	M1	29	1.68± 0.29		

2.3 lncRNA DGCR5 表达与 OS 及 DFS 之间的相关性

根据 NSCLC 患者肿瘤组织 lncRNA DGCR5 表达量以中位数为界, 设置分为低表达组和高表达组。采用采用

Kaplan-Meier 法进行生存分析, 研究发现,lncRNA DGCR5 高表达组中位 OS 及中位 DFS 分别显著高于 lncRNA DGCR5 低表达组($P<0.05$)。

表 3 lncRNA DGCR5 与 NSCLC 患者 OS 及 DFS 的 K-M 单因素生存分析
Table 3 K-M single factor survival analysis of OS and DFS in patients with lncRNA DGCR5 and NSCLC

Groups	n	MedianOS (month)	Log-rank (χ^2)	P	MedianDFS (month)	Log-rank (χ^2)	P
Low expression group	42	35	4.685	0.028	28	4.168	0.047
High expression group	42	59			41		

2.4 NSCLC 患者预后多因素分析

肿瘤直径 >3 cm、低分化程度、II+ IIIa 临床分期、N1-N3 淋巴转移、远处转移、及 lncRNA DGCR5 低表达均与 NSCLC 患者总生存率相关,危险系数(HR)分别为 1.352、2.523、2.453、1.865、2.658 和 1.418 (P 值分别为 0.046、0.012、0.008、0.016、0.007 和 0.028)。低分化程度、II+ IIIa 临床分期、N1-N3 淋巴转移、远处转移、及 lncRNA DGCR5 低表达均与 NSCLC 患者无进展生存率相关,危险系数(HR)分别为 2.152、1.487、1.527、2.471 和 1.318 (P 值分别为 0.015、0.045、0.024、0.015 和

0.039),见表 4。

3 讨论

lncRNA 可以通过充当 "miRNA 海绵" 或竞争性内源性 RNA(ceRNA)来调节 miRNA,竞争性结合和抑制 miRNA,从而降低它们对目标 mRNA 的调节作用^[10]。如在 NSCLC 患者中高度表达的富含核的丰富转录物 1 (NEAT1) 被证明可作为 miR-377-3p 的 ceRNA。NEAT1 与 miR-377-3p 的直接结合导致致癌 E2F 转录因子(E2F)3 的激活,这是 miR-377-3p 的直接靶

表 4 NSCLC 患者 OS、PFS 多因素分析
Table 4 Multi factor analysis of OS and PFS in NSCLC patients

Clinical parameters	OS			PFS		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Tumor diameter (>3 cm/≤3 cm)	1.352	1.084-1.865	0.046	1.589	0.910-2.555	0.133
Differentiation degree (low/ Medium and High)	2.523	1.365-3.658	0.012	2.152	1.468-3.457	0.015
clinical stages (II+ IIIa/I)	2.453	1.241-4.149	0.008	1.487	1.127-2.543	0.045
Lymphatic metastasis(N1-N3/ N0)	1.865	1.174-2.541	0.016	1.527	1.114-2.352	0.024
Distant metastasis (M1/ M0)	2.658	1.465-2.846	0.007	2.471	1.137-2.658	0.015
lncRNA DGCR5 (low/high)	1.418	1.124-2.365	0.028	1.318	1.112-1.902	0.039

标^[11]。体外研究表明,NEAT1 通过抑制导致 E2F3 通路激活的 miR-377-3p/E2F3 轴来促进 NSCLC 细胞生长^[12]。NEAT1 还被证明可以 "海绵化" miR-181a-5p,上调其靶基因高迁移率组蛋白 B2(HMGB2)并增加 NSCLC 细胞增殖和侵袭^[13]。NEAT1 与不同 miRNA 相互作用并通过不同机制调节 NSCLC 肿瘤发生的能力表明存在复杂的调节网络。而且 lncRNA 可以通过促进蛋白质复合物的组装、破坏蛋白质-蛋白质相互作用并影响其细胞定位来调节蛋白质功能^[14]。如上所述,lncRNA 可以调节蛋白质相互作用和调节复合物的形成,从而调节基因表达的各个阶段^[15]。lncRNA 还能够通过直接或间接通过 miRNA 调节蛋白质来影响重要的信号通路。在与 E2F3 通路的 NEAT1 调节类似的机制中,MALAT1 被证明可以直接相互作用并 "海绵化" miR-206,从而激活蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路以促进上皮细胞 A549 和 H1299 NSCLC 细胞的间质转化(EMT)和迁移^[16]。

lncRNADGCR5 首先报道在亨廷顿氏病中呈低表达^[17]; lncRNADGCR5 通过结合 miR-320a 在胰腺癌中抑制细胞增殖和迁移^[18]。在胰腺癌中的发现表明 lncRNADGCR5 是肿瘤抑制因子。本研究发现 lncRNA DGCR5 在 NSCLC 患者的组织中下调。同时既往研究发现 lncRNADGCR5 抑制了 LC 细胞系 H520 和 H1299 的增殖和转移^[19],进一步证明 lncRNADGCR5 其作为抑癌因子发挥作用。

lncRNAs 可能通过多种机制发挥作用,ceRNA 理论越来越多地成为 lncRNAs 和 miRNAs 之间的调节机制,表明 lncRNAs 作为 miRNA 海绵发挥作用,负向调节 miRNA 的表达水平。miRNA 通过靶向靶基因的 3'-UTR 成为基因表达的主要调节因子,并在许多癌症中调节生物学过程。既往研究发现长链非编码 RNADGCR5 通过 SRSF1 介导的 Mcl-1 可变剪接参与食管鳞状细胞癌的肿瘤发生^[20]。lncRNA DGCR5 通过 miR-21/Smad7 和 miR-23a/PTEN 轴在胶质瘤中发挥抑癌作用^[21]。下调的长链非编码 RNA DGCR5 作为卵巢癌诊断和预后的新生物标志物^[22]。GCR5 通过 MEK/ERK1/2 和 JNK/p38 MAPK 通路海绵化 miR-3619-5p 促进胆囊癌^[23]。既往研究表明 lncRNA DGCR5 与 TUSC3 共享 miR-873-5p 响应元件;同时在 NSCLC 组织中,miR-873-5p 比对照组织高出近 3 倍,提示 miR-873-5p 在促进肺癌进展中的作用^[24]。可见,lncRNA DGCR5 可以通过海绵状 miRNA 发挥其功能来调节基因表达。

到目前为止研究表明,DGCR5 通过激活多种通路影响多种细胞功能,包括 EMT 过程、细胞凋亡和周期。而其在 NSCLC 中具体机制还需要深入探究。

肿瘤免疫微环境在肿瘤免疫学中发挥着潜在作用,可能与癌变和肿瘤预后有关。lncRNA 在调节免疫反应和肿瘤免疫微环境中发挥重要作用^[25]。lncRNA DGCR5 参与免疫相关的生物学过程,与胶质瘤中的免疫细胞浸润和免疫检查点显示出显著的相关性^[26]。因此,进一步检测患者肿瘤的免疫细胞浸润景观与 DGCR5 之间的关系,可以指导免疫治疗干预靶点。使用该数据库分析表明,DGCR5 表达与免疫细胞浸润和免疫纯度密切相关。例如,在低级别胶质瘤中免疫细胞浸润与 DGCR5 表达呈显著负相关。阐明泛癌中免疫细胞浸润与免疫纯度之间的关系。可见 DGCR5 可能参与多种免疫细胞调节,并在癌症免疫治疗中具有潜在的预后价值^[27]。

综上所述,lncRNA DGCR5 在 NSCLC 患者肿瘤组织中的表达量降低,NSCLC 患者血 lncRNA DGCR5 表达水平与分化程度、TNM 分期、淋巴转移、远处转移及预后具有相关性。lncRNA DGCR5 可作为早期诊断和治疗 NSCLC 的新型生物标志物。

参考文献(References)

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424
- [2] Zappa C, Mousa S. Non-small cell lung cancer: Current treatment and future advances[J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5(3): 288-300
- [3] Chen Z, Fillmore C M, Hammerman P S, et al. Non-small-cell lung cancers: A heterogeneous set of diseases[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(7): 535-546
- [4] Gardiner RE, Jahangeer S, Forde P, et al. Low immunogenicity in non-small cell lung cancer; do new developments and novel treatments have a role? [J]. Cancer Metastasis Rev, 2015, 34(6): 129-144
- [5] Balas M M, Johnson A M. Exploring the mechanisms behind long noncoding RNAs and cancer [J]. Non-Coding RNA Res, 2018, 3(12): 108-117
- [6] Zhang Y, Tang L. The Application of lncRNAs in Cancer Treatment and Diagnosis [J]. Recent Pat. AntiCancer Drug Discov, 2018, 13(7): 292-301
- [7] Xue C, Chen C, Gu X, et al. Progress and assesment of lncRNA

- DGCR5 in malignant phenotype and immune infiltration of human cancers[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(1): 1-13
- [8] Liu Y, Chang Y, Lu S, et al. Downregulation of long noncoding RNA DGCR5 contributes to the proliferation, migration, and invasion of cervical cancer by activating Wnt signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 11662-11669
- [9] Liu S, Chu B, Cai C, et al. DGCR5 promotes gallbladder cancer by sponging miR-3619-5p via MEK/ERK1/2 and JNK/p38 MAPK pathways[J]. *J Cancer*, 2020, 11(8): 5466-5477
- [10] Wang M, Sun X, Wang H, et al. Long non-coding RNAs in non-small cell lung cancer: Functions and distinctions from other malignancies. *Transl[J]. Cancer Res*, 2019, 8(9): 2636-2653
- [11] Sun C, Li S, Zhang F, et al. Long non-coding RNA NEAT1 promotes non-small cell lung cancer progression through regulation of miR-377-3p-E2F3 pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9): 51784-51814
- [12] Zhang J, Li Y, Dong M, et al. Long non-coding RNA NEAT1 regulates E2F3 expression by competitively binding to miR-377 in non-small cell lung cancer. *Oncol[J]. Lett*, 2017, 14(7): 4983-4988
- [13] Li S, Yang J, Xia Y, et al. Long Noncoding RNA NEAT1 Promotes Proliferation and Invasion via Targeting miR-181a-5p in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(9): 289-296
- [14] Schmitt A, Chang HY. Long Noncoding RNAs in Cancer Pathways [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(10): 452-463
- [15] Wang H, Lu B, Ren S, et al. Long Noncoding RNA LINC01116 Contributes to Gefitinib Resistance in Non-small Cell Lung Cancer through Regulating IFI44 [J]. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 2020, 19(5): 218-227
- [16] Tang Y, Xiao G, Chen Y, et al. LncRNA MALAT1 promotes migration and invasion of non-small-cell lung cancer by targeting miR-206 and activating Akt/mTOR signaling [J]. *AntiCancer Drugs*, 2018, 29(11): 725-735
- [17] Johnson R. Long non-coding rnas in Huntington's disease neurodegeneration[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46(8): 10
- [18] Yong S, Yabin Y, Bing Z, et al. Reciprocal regulation of DGCR5 and miR-320a affects the cellular malignant phenotype and 5-FU response in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (7): 90868-9087
- [19] Chen EG, Zhang JS, Xu S, et al. Long non-coding RNA DGCR5 is involved in the regulation of proliferation, migration and invasion of lung cancer by targeting miR-1180[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(11): 1463-1475
- [20] Duan Y, Jia Y, Wang J, et al. Long noncoding RNA DGCR5 involves in tumorigenesis of esophageal squamous cell carcinoma via SRSF1-mediated alternative splicing of Mcl-1 [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 587
- [21] He Z, Long J, Yang C, et al. LncRNA DGCR5 plays a tumor-suppressive role in glioma via the miR-21/Smad7 and miR-23a/PTEN axes [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 2 (20): 20285-20307
- [22] Chen H, Tian X, Luan Y, et al. Downregulated Long Noncoding RNA DGCR5 Acts as a New Promising Biomarker for the Diagnosis and Prognosis of Ovarian Cancer[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18(6): 1533033819896809
- [23] Liu S, Chu B, Cai C, et al. DGCR5 Promotes Gallbladder Cancer by Sponging MiR-3619-5p via MEK/ERK1/2 and JNK/p38 MAPK Pathways[J]. *J Cancer*, 2020, 11 (18): 5466-5477
- [24] Luo J, Zhu H, Jiang H, et al. The effects of aberrant expression of LncRNA DGCR5/miR-873-5p/TUSC3 in lung cancer cell progression [J]. *Cancer Med*, 2018, 23(7): 3331-3341
- [25] Wu Y, Zhang L, He S, et al. Identification of immune-related LncRNA for predicting prognosis and immunotherapeutic response in bladder cancer[J]. *Aging (Albany NY)* 2020, 12(5): 23306-23325
- [26] Wu X, Hou P, Qiu Y, et al. Large-scale analysis reveals the specific clinical and immune features of DGCR5 in glioma [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13(6): 7531-7543
- [27] Xue C, Chen C, Gu X, et al. Progress and assessment of LncRNA DGCR5 in malignant phenotype and immune infiltration of human cancers[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 1(1): 1-13