

# lncRNA DLX6-AS1在恶性肿瘤中的研究进展

桂宇欣, 孙杰克, 石玉荣\*

蚌埠医学院检验医学院, 安徽 蚌埠

收稿日期: 2023年3月10日; 录用日期: 2023年4月1日; 发布日期: 2023年4月18日

## 摘要

长链非编码RNAs表达具备时间特异性和空间特异性。DLX6-AS1是lncRNAs家族中的一员, 其表达水平在多种恶性肿瘤中发生显著改变, 提示DLX6-AS1在肿瘤的发生、发展和预后中发挥作用。文章对近5年国内外关于DLX6-AS1在恶性肿瘤中的研究进行综述, 以期为恶性肿瘤的诊断和潜在治疗靶点选择提供参考。

## 关键词

长链非编码RNAs, DLX6-AS1, 恶性肿瘤, 研究进展

# Research Progress of lncRNA DLX6-AS1 in Malignant Tumors

Yuxin Gui, Jieke Sun, Yurong Shi\*

School of Laboratory Medicine, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui

Received: Mar. 10<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 1<sup>st</sup>, 2023; published: Apr. 18<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The expression of long-chain noncoding RNAs is time-specific and space-specific. DLX6-AS1 is a member of the lncRNAs family, and its expression level has changed significantly in a variety of malignant tumors, suggesting that DLX6-AS1 plays a role in the occurrence, development and prognosis of tumors. This article reviews the research on DLX6-AS1 in malignant tumors at home and abroad in the past five years, in order to provide reference for the diagnosis of malignant tumors and the selection of potential therapeutic targets.

\*通讯作者。

## Keywords

### Long-Chain Non-Coding RNAs, DLX6-AS1, Malignant Tumor, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

长链非编码 RNAs (long non-coding RNAs, lncRNAs) 广泛存在于基因组中, 最初被认为是“噪音”, 随着对 lncRNAs 的研究逐步深入, 发现其具有多种重要的生物学功能, 作为癌基因或抑制基因, 在人类疾病的病理生理学中发挥重要作用[1]。lncRNA DLX6-AS1 是一个新发现的定位于人染色体 7q21.3 的非编码 RNA 转录本, 长度约为 1990 nt。越来越多的研究表明 DLX6-AS1 在多种肿瘤组织中表达上调, 并与肿瘤侵袭和转移有关[2] [3] [4] [5]。本文就 lncRNA DLX6-AS1 在恶性肿瘤中作用机制的相关研究进展文献综述如下, 以期为恶性肿瘤的诊断和潜在治疗靶点的选择提供参考。

## 2. lncRNAs 的生物学特征

lncRNAs 是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA, 在进化上相对保守, 且大多数 lncRNAs 并不具备编码蛋白质的功能[6]。lncRNAs 可作为转录后调节子、增强子、剪接调节器和染色体修饰物等参与大多数细胞的生理过程。目前的研究已经证明, lncRNAs 是一种关键的表现遗传修饰因子, 通过与染色质、蛋白质和 RNA 靶标的相互作用, 调控基因的表达。lncRNAs 通过招募特异的染色质复合体而发挥表现遗传修饰, 也可通过与靶基因直接作用, 对基因表达进行正性或负性调控[7]。lncRNAs 可作为重要的信号分子, 发挥向导功能, 充当支架或分子诱饵等作用, 使信号通路的特异性成为可能, 级联介导某些特异性事件的发生, 如肿瘤[8]。

## 3. lncRNAs 与肿瘤的关系

lncRNAs 可作为肿瘤的癌基因或抑癌基因在不同肿瘤中发生作用, 有望成为肿瘤的诊断工具或治疗靶点。在宫颈癌中 lncRNA MIAT 在宫颈癌组织和细胞系中上调, MIAT 靶向调控 PI3K 表达进而调节 Akt、mTOR 信号通路相关分子表达, 影响细胞增殖、迁移和侵袭[9]。干扰乳腺癌细胞 LINC00665 表达, 乳腺癌细胞中 EMT 相关基因的表达表达下调[10]。食管癌组织和外泌体中 lncRNA UCA1 的表达下调, 可作为食管癌潜在的生物标志物用于食管癌的临床诊断[11]。lncRNA TUSC8/TUSC8 作为 miR-190b-5p 的分子海绵, 抑制乳腺癌转移, 而成为乳腺癌治疗的潜在靶点[12]。

## 4. lncRNA DLX6-AS1 与恶性肿瘤

### 4.1. lncRNA DLX6-AS1 与肺癌

肺癌是最常见的肺原发性恶性肿瘤, 主要治疗策略仍以手术切除为主, 合并化疗、放疗及靶向治疗等, 而无有效的对因治疗方法, 因此寻找灵敏度更高的分子标志物是目前待解决的问题之一。

Sun W 等人利用 RT-PCR 检测发现 lncRNA DLX6-AS1 在 NSCLC 组织中过表达, 且与肿瘤大小和临床分期有关; DLX6-AS1 通过下调 miR-27b-3p 表达, 而上调 GSPT1 表达, 促进 NSCLC 的增殖、迁移[2]。Huang YD 等人的研究结果也证实 DLX6-AS1 在 NSCLC 组织和细胞中高表达。DLX6-AS1 下调

miR-144 表达, 进而调控 PRR11 的表达, 进而促进 NSCLC 恶性进展[13]。在 NSCLC 血清中发现, 肿瘤细胞外泌体 DLX6-AS1 表达明显增加, 且与肿瘤分期、肿瘤远处转移和预后相关, 提示血清肿瘤细胞外泌体 DLX6-AS1 可作为 NSCLC 诊断及预后判断的分子靶标[3]。

Wu C 等人认为在 NSCLC 细胞中研究发现, MiR-16-5p 是 DLX6-AS1 的靶点, DLX6-AS1 可抑制 NSCLC 中 MiR-16-5p 表达。MiR-16-5p 与 BMI1 存在靶向作用, MiR-16-5p 上调可下调 A549 细胞中 BMI1 表达, 提示 NSCLC 中 DLX6-AS1 过表达, 可抑制 miR-16-5p 靶向 BMI1 的抗肿瘤作用[14]。

在肺鳞状细胞癌组织和细胞中, DLX6-AS1 高表达, 在 SK-MES1 顺铂耐药细胞株中, DLX6-AS1 表达明显上调, miR-181a-5p 和 miR-382-5p 表达下调, 二者呈负相关。CELF1 是 miR-181a-5p 和 miR-382-5p 的下游靶基因, 干扰 miR-181a-5p 和 miR-382-5p 的表达, 可上调 CELF1 的表达, 从而介导顺铂耐药 SK-MES1 对顺铂的敏感性。H3K4me1 可诱导 DLX6-AS1 的表达, 可增强肺鳞癌细胞对顺铂的耐药性。这一系列的研究均表明, DLX6-AS1 可通过调节 miR-181a-5p/miR-382-5p 的表达, 下调 CELF1 的表达, 从而导致肺鳞癌细胞对顺铂的继发耐药, 提示下调 DLX6-AS1 的表达, 可能逆转肺鳞癌细胞顺铂继发耐药, 提高顺铂治疗的敏感性[15]。

#### 4.2. lncRNA DLX6-AS1 与胃癌

胃癌是起源于胃黏膜上皮细胞的恶性病变, 是最常见的消化系统恶性肿瘤之一。研究发现 lncRNA DLX6-AS1 在胃癌组织中高表达, 且与胃癌的临床分期、转移和预后相关。干扰胃癌细胞中 DLX6-AS1 表达, 可抑制胃癌细胞中的 N-cadherin 和 Vimetin 等 EMT 标志物表达, 抑制细胞迁移转移[4]。下调 HGC-27 细胞 DLX6-AS1 表达, 可下调 FUS 表达, 进一步下调 MAP4K1、MAP4K2、MAP4K3 和 MAP4K4 表达, 细胞增殖、迁移能力明显下降[16]。miR-4290 是 DLX6-AS1 的下游靶点, 而 miR-4290 能靶向调节 PDK1 的表达, sh-DLX6-AS1 和 PDK1 过表达联合作用, 显著增强细胞有氧糖酵解, 抑制线粒体呼吸, 同时细胞增殖增加, 而凋亡明显下调[17]。提示在胃癌治疗中 DLX6-AS1 可作为新的生物靶点。

#### 4.3. lncRNA DLX6-AS1 与肝癌

肝癌是世界最常见的恶性肿瘤之一, 早期难诊断且死亡率高。Zhang L 等人检测了 60 例肝癌组织及对应的癌旁组织中 DLX6-AS1 的表达, 结果显示肝癌组织中 DLX6-AS1 高表达, 且与肝癌患者预后不良相关。敲除肝癌细胞中 DLX6-AS1 基因, 能有效抑制细胞的恶性生物学行为, 并促进肝癌细胞凋亡, 抑制体内肿瘤的生长。临床检测血清中 DLX6-AS1 含量, 可用于肝癌的诊断与治疗效果监测。生物学信息分析, miR-203a 和 DLX6-AS1 之间存在靶向作用, DLX6-AS1 可靶向调节, miR-203a 表达, MMP-2 是 miR-203a 的下游靶基因, 提示 DLX6-AS1 可通过 miR-203a/MMP-2 途径促进肝癌的发生发展[5]。lncRNA DLX6-AS1 在肝癌中的高表达, 上调 lncRNA DLX6-AS1, 肝癌细胞阻滞在 G0/G1 期。miR-424-5p 和 DLX6-AS1 存在结合位点, 且癌基因 WEE1 G2 检查点激酶(WEE1)是 miR-424-5p 的靶点, 肝癌细胞 DLX6-AS1 表达上调, 抑制 miR-424-5p 表达, 降低 miR-424-5p 对 WEE1 的表达抑制作用, 进而促进肝癌细胞的恶性表型[18]。

Liu X 等人研究发现, 下调肝癌细胞株中 lncRNA DLX6-AS1, 能上调 miR-513c 表达, 下调 Cul4A 的表达, 而 Cul4A 的沉默又可抑制 ANXA10 降解, 进而抑制肝癌细胞的恶性表型, 证实 DLX6-AS1 可通过靶向 miR-513c 上调 Cul4A 表达, 从而增加肝癌细胞的增殖、迁移能力[19]。提示 DLX6-AS1 可作为癌基因, 促进肝癌的恶性进展, 也为肝癌的治疗提供新的视野。

#### 4.4. lncRNA DLX6-AS1 与胰腺癌

胰腺癌是最具侵袭性的恶性肿瘤之一。DLX6-AS1 在胰腺癌中表达上调, 且与肿瘤的不良预后相关。

MiR-181b 是 DLX6-AS1 的下游靶点, 干扰胰腺癌细胞 DLX6-AS1 表达, 能显著上调胰腺癌细胞 MiR-181b 表达。转染 MiR-181b 类似物, 能显著下调胰腺癌细胞 ZEB2 表达, siDLX6-AS1 和 MiR-181b 抑制剂联合作用, ZEB2 表达明显增加, E-cadherin 表达上调, 提示 MiR-181b 抑制剂能有效抑制 DLX6-AS1 对胰腺癌细胞的 EMT 作用[20]。Yang J 等人的研究结果与 An Y 等人的研究结果相似, DLX6-AS1 表达胰腺癌的不良预后相关, 且 DLX6-AS1 的表达上调, 促进胰腺癌细胞增殖迁移。过表达 DLX6-AS1 可下调胰腺癌细胞 miR-497-5p 表达。转染 miR-497-5p 类似物, 胰腺癌细胞 FZD4 和 FZD6 表达明显下调, miR-497-5p 能通过调节 FZD4 和 FZD6 表达, 影响细胞的增殖迁移[21], 提示 DLX6-AS1 提示可能是胰腺癌的潜在生物标志物。

#### 4.5. lncRNA DLX6-AS1 与结直肠癌

结直肠癌是最常见的胃肠道肿瘤, 是全球癌症相关死亡的主要原因之一。Zhang JJ 等人研究发现结直肠癌组织中 DLX6-AS1 表达上调, 且与预后不良相关。DLX6-AS1 在 HCT116 细胞中表达上调, 通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进细胞增殖、侵袭和迁移, 抑制细胞凋亡[22]。干扰 DLX6-AS1 表达, miR-26a 表达增加, miR-26a 下游靶基因 EZH2 表达减少, 细胞增殖迁移抑制提示 DLX6-AS1 可靶向 miR-26a 进而调节 EZH2 表达, 调节细胞增殖迁移和 EMT [23]。

#### 4.6. lncRNA DLX6-AS1 与膀胱癌

膀胱癌是人类最常见的泌尿系统恶性肿瘤, 预后较差。膀胱癌组织中 DLX6-AS1 高表达, 下调膀胱癌细胞 DLX6-AS1 表达, 可通过 EMT 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制细胞的增殖迁移作用[24]。miR-195-5p 是 DLX6-AS1 的靶点, 干扰 DLX6-AS1 表达, miR-195-5p 表达上调, VEGFA 表达下调, 提示 DLX6-AS1 可靶向调控 miR-195-5p/VEGFA 表达影响肿瘤细胞的恶性表型[25]。在 Fang C 等人的研究中发现, lncRNA DLX6-AS1 在膀胱癌组织可靶向调节 miR-223 表达, 转染 miR-223 类似物, 肿瘤细胞的增殖和侵袭能力明显下调, 提示 DLX6-AS1 对肿瘤细胞的增殖迁移作用, 可被 miR-223 的过表达逆转[26]。

#### 4.7. lncRNA DLX6-AS1 与妇科恶性肿瘤

宫颈癌是原发于子宫颈组织的恶性肿瘤, 严重威胁着女性的健康和生命。有研究表明宫颈癌患者的血清外源性 lncRNA DLX6-AS1 水平显著升高, 并与肿瘤的不良预后呈正相关, 提示外泌体 lncRNA DLX6-AS1 可作为宫颈癌的潜在的诊断和预测预后分子靶标[27]。DLX6-AS1 是 miR-16-5p 的海绵并能下调宫颈癌组织中 miR-16-5p 表达, 上调 ARPP19 表达, 从而调节肿瘤的增殖迁移能力[28]。在 Wang X 等人研究中证实 DLX6-AS1 能靶向调控 miR-199a 表达, 影响宫颈癌细胞的恶性生物学行为[29]。DLX6-AS1 在子宫内膜癌组织和细胞中高表达, 与 p300/E2F1 乙酰转移酶相互作用, 促进子宫内膜癌的恶性表型[30]。在卵巢癌组织和细胞系中 DLX6-AS1 表达增加, 且与不良预后相关。干扰 DLX6-AS1 表达, 卵巢癌细胞 Notch 信号通路相关分子表达明显下调, 细胞增殖、迁移及侵袭水平下调[31]。

#### 4.8. lncRNA DLX6-AS1 与其他肿瘤

前列腺癌已成为全球男性癌症相关死亡的第二大原因。前列腺癌组织和细胞中 DLX6-AS1 表达明显增加, 且与 miR-497-5p 表达存在负相关, 提示 DLX6-AS1 可能靶向调控 miR-497-5p 表达而发挥癌基因的作用。突触核蛋白  $\gamma$  (SNCG) 是 miR-497-5p 的下游靶基因, DLX6-AS1 可通过 miR-497-5/SNCG 信号通路表达调控细胞恶性表型[32]。

乳腺癌是一种发生于乳腺组织中的恶性肿瘤。乳腺癌组织中, DLX6-AS1m 表达上调, 与 miR-505-3p 表达呈负相关, 提示 DLX6-AS1 可能通过下调 miR-505-3p 表达影响乳腺癌细胞的恶性生物学行为[33]。

DLX6-AS1 在三阴性乳腺癌组织和细胞系中表达上调, EMT 相关蛋白表达亦明显上调。干扰 DLX6-AS1 表达, miR-199b-5p 表达明显上调, PXN 表达下调。三阴性乳腺癌 DLX6-AS1 表达上调, 顺铂 IC50 增加, 提示 DLX6-AS1 与三阴性乳腺癌顺铂治疗耐药相关[34]。

喉癌是头颈部癌症中最常见的肿瘤类型。Liu Y 等人研究发现喉癌组织中 lncRNA DLX6-AS1 高表达, 且与肿瘤的临床分期有关, lncRNA DLX6-AS1 高表达患者预后不良。干扰 DLX6-AS1 基因表达, 细胞增殖能力下调, 细胞凋亡增加。DLX6-AS1 可调节 HEp-2 细胞 miR-26a 表达, 并进一步调控 TRPC3 表达, 影响 HEp-2 细胞线粒体对钙的摄取, 影响细胞增殖与凋亡[35]。MiR-376c 与 DLX6-AS1 下调喉鳞状细胞癌细胞中 MiR-376c 表达, 敲除 DLX6-AS1, 可使 Hep2 细胞中 miR-376c 的表达增强, 抑制细胞增殖、并使细胞阻滞在 G1 期[36]。

## 5. 总结与展望

lncRNA DLX6-AS1 在肺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌等恶性肿瘤中表达上调, 可作为癌基因参与多种恶性肿瘤的发生、发展, 且与肿瘤患者的临床分期和预后相关, 可作为新型的肿瘤标志物可用于肿瘤的早期诊断、肿瘤分期分级与预后判断等, 具有较高的临床应用价值。然而, DLX6-AS1 在不同恶性肿瘤中的作用机制尚未完全明确, 因此进一步研究其作用机制, 对 DLX6-AS1 成为恶性肿瘤诊断及治疗的新靶点具有重要意义。

## 基金项目

安徽省教育厅自然科学研究重点项目(KJ2021A0713);  
安徽省大学生创新教育训练计划项目(S202110367068)。

## 参考文献

- [1] Chi, Y., Wang, D., Wang, J., *et al.* (2019) Long Non-Coding RNA in the Pathogenesis of Cancers. *Cells*, **8**, 1015. <https://doi.org/10.3390/cells8091015>
- [2] Sun, W., Zhang, L., Yan, R., *et al.* (2019) LncRNA DLX6-AS1 Promotes the Proliferation, Invasion, and Migration of Non-Small Cell Lung Cancer Cells by Targeting the miR-27b-3p/GSPT1 Axis. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 3945-3954. <https://doi.org/10.2147/OTT.S196865>
- [3] Zhang, X., Guo, H., Bao, Y., *et al.* (2019) Exosomal Long Non-Coding RNA DLX6-AS1 as a Potential Diagnostic Biomarker for Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology Letters*, **18**, 5197-5204. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10892>
- [4] Fu, X., Tian, Y., Kuang, W., *et al.* (2019) Long Non-Coding RNA DLX6-AS1 Silencing Inhibits Malignant Phenotypes of Gastric Cancer Cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **17**, 4715-4722. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7521>
- [5] Zhang, L., He, X., Jin, T., *et al.* (2017) Long Non-Coding RNA DLX6-AS1 Aggravates Hepatocellular Carcinoma Carcinogenesis by Modulating miR-203a/MMP-2 Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **96**, 884-891. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.056>
- [6] Hosseini, N.F., Manoochehri, H., Khoei, S.G., *et al.* (2021) The Functional Role of Long Non-Coding RNA UCA1 in Human Multiple Cancers: A Review Study. *Current Molecular Medicine*, **21**, 96-110. <https://doi.org/10.2174/1566524020666200619124543>
- [7] Ginn, L., Shi, L., Montagna, M., *et al.* (2020) LncRNAs in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Noncoding RNA*, **6**, 25. <https://doi.org/10.3390/ncrna6030025>
- [8] Schmitt Adam, M., *et al.* (2016) An Inducible Long Noncoding RNA Amplifies DNA Damage Signaling. *Nature Genetics*, **48**, 1370-1376. <https://doi.org/10.1038/ng.3673>
- [9] Zhang, L., Ge, S. and Cao, B. (2020) Long Non-Coding RNA MIAT Promotes Cervical Cancer Proliferation and Migration. *The Journal of Biochemistry*, **168**, 183-190. <https://doi.org/10.1093/jb/mvaa037>
- [10] Zhou, J.L., Zou, L. and Zhu, T. (2020) Long Non-Coding RNA LINC00665 Promotes Metastasis of Breast Cancer Cells by Triggering EMT. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 3097-3104.

- [11] Zhu, Z., Wang, H., Pang, Y., *et al.* (2020) Exosomal Long Non-Coding RNA UCA1 Functions as Growth Inhibitor in Esophageal Cancer. *Aging (Albany NY)*, **12**, 20523-20539. <https://doi.org/10.18632/aging.103911>
- [12] Zhou, Y., Zhao, Y., Li, Q., *et al.* (2020) Long Non-Coding RNA TUSC8 Inhibits Breast Cancer Growth and Metastasis via miR-190b-5p/MYLIP Axis. *Aging (Albany NY)*, **12**, 2974-2991. <https://doi.org/10.18632/aging.102791>
- [13] Huang, Y., Ni, R., Wang, J., *et al.* (2019) Knockdown of lncRNA DLX6-AS1 Inhibits Cell Proliferation, Migration and Invasion while Promotes Apoptosis by Downregulating PRR11 Expression and Upregulating miR-144 in Non-Small Cell Lung Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **109**, 1851-1859. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.151>
- [14] Wu, C., Lin, W. and Fu, F. (2021) Long Non-Coding RNA DLX6-AS1 Knockdown Suppresses the Tumorigenesis and Progression of Non-Small Cell Lung Cancer through microRNA-16-5p/BMI1 Axis. *Translational Cancer Research*, **10**, 3772-3787. <https://doi.org/10.21037/tcr-21-1240>
- [15] Zhao, X., Wang, J., Zhu, R., *et al.* (2021) DLX6-AS1 Activated by H3K4me1 Enhanced Secondary Cisplatin Resistance of Lung Squamous Cell Carcinoma through Modulating miR-181a-5p/miR-382-5p/CELF1 Axis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 21014. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99555-8>
- [16] Wu, Q., Ma, J., Meng, W., *et al.* (2020) DLX6-AS1 Promotes Cell Proliferation, Migration and EMT of Gastric Cancer through FUS-Regulated MAP4K1. *Cancer Biology & Therapy*, **21**, 17-25. <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1647050>
- [17] Qian, Y., Song, W., Wu, X., *et al.* (2021) DLX6 Antisense RNA 1 Modulates Glucose Metabolism and Cell Growth in Gastric Cancer by Targeting microRNA-4290. *Digestive Diseases and Sciences*, **66**, 460-473. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06223-4>
- [18] Li, D., Tang, X., Li, M., *et al.* (2019) Long Noncoding RNA DLX6-AS1 Promotes Liver Cancer by Increasing the Expression of WEE1 via Targeting miR-424-5p. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 12290-12299. <https://doi.org/10.1002/jcb.28493>
- [19] Liu, X., Peng, D., Cao, Y., *et al.* (2021) Upregulated lncRNA DLX6-AS1 Underpins Hepatocellular Carcinoma Progression via the miR-513c/Cul4A/ANXA10 Axis. *Cancer Gene Therapy*, **28**, 486-501. <https://doi.org/10.1038/s41417-020-00233-0>
- [20] An, Y., Chen, X.M., Yang, Y., *et al.* (2018) LncRNA DLX6-AS1 Promoted Cancer Cell Proliferation and Invasion by Attenuating the Endogenous Function of miR-181b in Pancreatic Cancer. *Cancer Cell International*, **18**, Article No. 143. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0643-7>
- [21] Yang, J., Ye, Z., Mei, D., *et al.* (2019) Long Noncoding RNA DLX6-AS1 Promotes Tumorigenesis by Modulating miR-497-5p/FZD4/FZD6/Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway in Pancreatic Cancer. *Cancer Management and Research*, **11**, 4209-4221. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S194453>
- [22] Zhang, J.J., Xu, W.R., Chen, B., *et al.* (2019) The Up-Regulated lncRNA DLX6-AS1 in Colorectal Cancer Promotes Cell Proliferation, Invasion and Migration via Modulating PI3K/AKT/mTOR Pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 8321-8331.
- [23] Kong, W.Q., Liang, J.J., Du, J., *et al.* (2021) Long Noncoding RNA DLX6-AS1 Regulates the Growth and Aggressiveness of Colorectal Cancer Cells via Mediating the miR-26a/EZH2 Axis. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, **36**, 753-764. <https://doi.org/10.1089/cbr.2020.3589>
- [24] Guo, J., Chen, Z., Jiang, H., *et al.* (2019) The lncRNA DLX6-AS1 Promoted Cell Proliferation, Invasion, Migration and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Bladder Cancer via Modulating Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway. *Cancer Cell International*, **19**, Article No. 312. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-1010-z>
- [25] Wang, H., Niu, X., Jiang, H., *et al.* (2020) Long Non-Coding RNA DLX6-AS1 Facilitates Bladder Cancer Progression through Modulating miR-195-5p/VEGFA Signaling Pathway. *Aging (Albany NY)*, **12**, 16021-16034. <https://doi.org/10.18632/aging.103374>
- [26] Fang, C., Xu, L., He, W., *et al.* (2019) Long Noncoding RNA DLX6-AS1 Promotes Cell Growth and Invasiveness in Bladder Cancer via Modulating the miR-223-HSP90B1 Axis. *Cell Cycle*, **18**, 3288-3299. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1673633>
- [27] Ding, X.Z., Zhang, S.Q., Deng, X.L., *et al.* (2021) Serum Exosomal lncRNA DLX6-AS1 Is a Promising Biomarker for Prognosis Prediction of Cervical Cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **20**. <https://doi.org/10.1177/1533033821990060>
- [28] Xie, F., Xie, G. and Sun, Q. (2020) Long Noncoding RNA DLX6-AS1 Promotes the Progression in Cervical Cancer by Targeting miR-16-5p/ARPP19 Axis. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, **35**, 129-136. <https://doi.org/10.1089/cbr.2019.2960>
- [29] Wang, X., Lin, Y. and Liu, J. (2019) Long Non-Coding RNA DLX6-AS1 Promotes Proliferation by Acting as a ceRNA Targeting miR-199a in Cervical Cancer. *Molecular Medicine Reports*, **19**, 1248-1255. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9729>

- 
- [30] Zhao, H. and Xu, Q. (2020) Long Non-Coding RNA DLX6-AS1 Mediates Proliferation, Invasion and Apoptosis of Endometrial Cancer Cells by Recruiting p300/E2F1 in DLX6 Promoter Region. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 12572-12584. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15810>
- [31] Zhao, J. and Liu, H.R. (2019) Down-Regulation of Long Noncoding RNA DLX6-AS1 Defines Good Prognosis and Inhibits Proliferation and Metastasis in Human Epithelial Ovarian Cancer Cells via Notch Signaling Pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 3243-3252.
- [32] Zhu, X., Ma, X., Zhao, S., *et al.* (2021) DLX6-AS1 Accelerates Cell Proliferation through Regulating miR-497-5p/SNCG Pathway in Prostate Cancer. *Environmental Toxicology*, **36**, 308-319. <https://doi.org/10.1002/tox.23036>
- [33] Zhao, P., Guan, H., Dai, Z., *et al.* (2019) Long Noncoding RNA DLX6-AS1 Promotes Breast Cancer Progression via miR-505-3p/RUNX2 Axis. *European Journal of Pharmacology*, **2865**, Article ID: 172778. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172778>
- [34] Du, C., Wang, Y., Zhang, Y., *et al.* (2020) LncRNA DLX6-AS1 Contributes to Epithelial-Mesenchymal Transition and Cisplatin Resistance in Triple-Negative Breast Cancer via Modulating Mir-199b-5p/Paxillin Axis. *Cell Transplantation*, **29**. <https://doi.org/10.1177/0963689720929983>
- [35] Liu, Y., Liu, X., Zhang, X., *et al.* (2020) LncRNA DLX6-AS1 Promotes Proliferation of Laryngeal Cancer Cells by Targeting the miR-26a/TRPC3 Pathway. *Cancer Management and Research*, **12**, 2685-2695. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S237181>
- [36] Yang, Q., Sun, J., Ma, Y., *et al.* (2019) LncRNA DLX6-AS1 Promotes Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Growth and Invasion through Regulating miR-376c. *American Journal of Translational Research*, **11**, 7009-7017.