

·生物信息学·

## DLGAP5 作为肾透明细胞癌的诊断标志物 及其与 CD8<sup>+</sup>T 细胞的相关性

李 坤, 韩 娜, 凡志祥, 陈泓润, 靳 爽, 张中冕

(郑州大学第二附属医院肿瘤科, 河南 郑州 450014)

**摘要:**目的 探讨 Discs 大同源物关联蛋白 5(DLGAP5)表达在肾透明细胞癌(KIRC)中的作用。方法 基于癌症基因组图谱(TCGA)分析 KIRC 中 DLGAP5 的表达情况与临床参数之间的相关性。应用比例风险(Cox)回归模型和 Kaplan-Meier(K-M)分析评估了 DLGAP5 在 KIRC 患者中的预后价值。CIBERSORT 分析 DLGAP5 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞之间的相关性,基因集富集分析(GSEA)方法筛选和 DLGAP5 表达相关的生物学途径。结果 与正常肾脏组织比较,KIRC 中 DLGAP5 的表达呈显著上调。其高表达情况与肿瘤组织的分化程度、病理分期、复发和死亡均显著相关。K-M 分析结果表明,DLGAP5 高表达与 KIRC 患者的不良总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)相关,且 DLGAP5 是 OS 和 PFS 的独立预后因子。免疫微环境分析表明,DLGAP5 的表达量与多种肿瘤免疫细胞相关,尤其是 CD8<sup>+</sup>T 细胞。DLGAP5 表达在“细胞周期”“泛素介导的蛋白水解”“蛋白酶体通路”和“T 细胞受体信号通路”上显著富集。药敏分析结果显示,高危组患者对阿昔替尼、舒尼替尼更敏感。结论 DLGAP5 是 KIRC 的一种潜在生物标志物,与 KIRC 的诊断与预后显著相关,这将为临床的诊断与治疗提供新的研究方向。

**关键词:**DLGAP5;CD8<sup>+</sup>T 细胞;KIRC;TCGA 数据库;预后

中图分类号:R737.11

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.07.001

文章编号:1006-1959(2023)07-0001-08

### DLGAP5 as a Diagnostic Marker of Renal Clear Cell Carcinoma and its Correlation with CD8<sup>+</sup> T Cells

LI Kun,HAN Na,FAN Zhi-xiang,CHEN Hong-run,JIN Shuang,ZHANG Zhong-mian

(Department of Oncology,the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University,Zhengzhou 450014,Henan,China)

**Abstract: Objective** To investigate the role of discs large homolog associated protein 5 (DLGAP5) expression in renal clear cell carcinoma (KIRC). **Methods** The correlation between the expression of DLGAP5 in KIRC and clinical parameters was analyzed based on The Cancer Genome Atlas (TCGA). The prognostic value of DLGAP5 in KIRC patients was evaluated by proportional risk (Cox) regression model and Kaplan-Meier (K-M) analysis. CIBERSORT was used to analyze the correlation between DLGAP5 and CD8<sup>+</sup> T cells. Gene set enrichment analysis (GSEA) was used to screen the biological pathways related to DLGAP5 expression. **Results** Compared with normal kidney tissues, the expression of DLGAP5 in KIRC was significantly up-regulated. Its high expression was significantly correlated with tumor differentiation, pathological stage, recurrence and death. K-M analysis showed that high expression of DLGAP5 was associated with poor overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in KIRC patients, and DLGAP5 was an independent prognostic factor for OS and PFS. Immune microenvironment analysis showed that the expression of DLGAP5 was associated with a variety of tumor immune cells, especially CD8<sup>+</sup> T cells. DLGAP5 expression was significantly enriched in “cell cycle” “ubiquitin-mediated proteolysis” “proteasome pathway” and “T cell receptor signaling pathway”. The results of drug sensitivity analysis showed that patients in the high-risk group were more sensitive to axitinib and sunitinib. **Conclusion** DLGAP5 is a potential biomarker of KIRC, which is significantly related to the diagnosis and prognosis of KIRC, and will provide a new research direction for clinical diagnosis and treatment.

**Key words:**DLGAP5;CD8<sup>+</sup> T cells;KIRC;TCGA database;Prognosis

肾透明细胞癌(KIRC)的发病率呈逐渐上升趋势。30%的患者在确诊为 KIRC 时已出现远处转移,60%的 KIRC 患者在确诊后会在 1~2 年内死亡<sup>[1]</sup>。据此,需进一步加强探索对 KIRC 早期诊断和预后有价值的生物标志物。目前已经证实,KIRC 的发生

和发展是由决定肿瘤生物学行为的基因的异常表达触发的<sup>[2]</sup>。因此,鉴定出具有潜在临床意义的失调基因有助于改善 KIRC 的诊断和治疗。既往研究表明<sup>[3]</sup>,癌细胞的分裂通常伴随着有丝分裂相关因子和蛋白质的异常表达。机体调节胞内有丝分裂的相关因子和蛋白质水平及功能的一种重要机制是依赖于泛素-蛋白酶体途径介导<sup>[4]</sup>。泛素及其起始酶系统和蛋白酶体系统成为了负责该调节过程的重要组成部分<sup>[5]</sup>。泛素-蛋白酶体途径调节 DLGAP5,而后者是被磷酸化参与有丝分裂过程的蛋白。在有丝分裂过程中位于纺锤体中,其通过调节细胞周期而发挥作用<sup>[6]</sup>,作为细胞周期的关键因子,在细胞恶变中也起着重要

基金项目:郑州大学第二附属医院 2020 年度科技创新人才培育基金拔尖人才项目(编号:2020BJRCB04)

作者简介:李坤(1990.5-),男,湖北仙桃人,硕士研究生,主要从事肿瘤基础与临床研究

通讯作者:张中冕(1964.12-),男,河南郑州人,硕士,主任医师,教授,主要从事肿瘤基础与临床研究

作用,例如在结直肠癌、乳腺癌和肺癌中作为潜在的致癌蛋白起作用<sup>[7,8]</sup>。有研究发现<sup>[9,10]</sup>,DLGAP5 表达水平与非小细胞肺癌的总生存期(OS)和无复发生存(RFS)呈负相关,实验发现 DLGAP5 沉默后,癌细胞的迁移和增殖能力被显著抑制。据此,推测 DLGAP5 在 KIRC 的发生和发展中扮演重要角色。然而关于 DLGAP5 在 KIRC 中发挥作用的研究却很少。本研究分析了 KIRC 中 DLGAP5 的表达谱及其在该疾病中的临床意义,探讨了 DLGAP5 与癌症免疫浸润之间的相关性,以及 DLGAP5 在 KIRC 中的生物学功能,现报道如下。

## 1 数据与方法

**1.1 数据来源** 从 TCGA (<https://portal.gdc.cancer.gov>)-KIRC 数据集中获取了 539 个 KIRC 组织和 72 个正常对照样本相关的 mRNA-seq。于 UCSC 数据库 (<https://xenabrowser.net/>) 中搜索与 TCGA 数据库中患者对应的临床数据。去除没有完整 TNM 分期和生存数据的样本后,获得了 939 组临床数据。在获得的信息中,527 份完整包含了 mRNA-seq 数据和临床数据。采用 R 软件中的 edgeR 包,通过设置  $P < 0.05$  和  $|\log_2 \text{FoldChange}| > 2$  为阈值,鉴定正常组织与 KIRC 样本之间的差异基因。此外,还使用基因表达谱交互分析(GEPIA) (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 数据库。检索了不同正常组织和癌组织之间的 DLGAP5 表达水平<sup>[11]</sup>。

**1.2 CIBERSORT 算法** CIBERSORT (<https://cibersort.stanford.edu>) 是一个基于线性支持向量回归原理的免疫细胞亚型表达矩阵反卷积的网络工具,可用 RNA-seq 数据来估计相关免疫细胞的浸润情况<sup>[12]</sup>。为了评估 DLGAP5 的表达对免疫细胞的影响,从

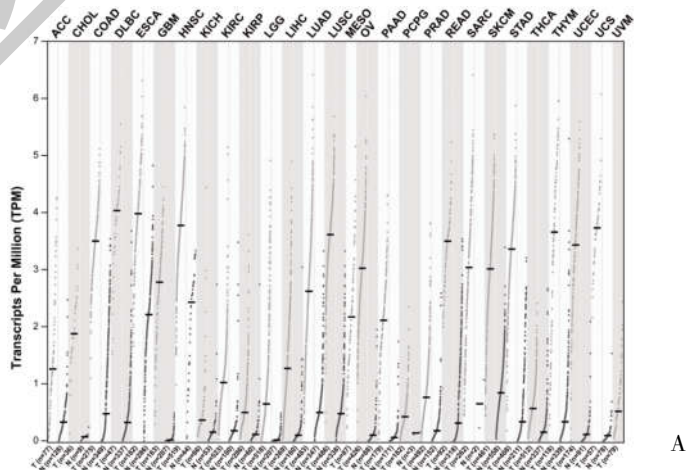
TCGA 下载了 539 个 KIRC 样本的 mRNA-seq。然后,根据 DLGAP5 表达量的中位数将 539 个肿瘤样本分为低表达组和高表达组,并利用分析结果分别评估 DLGAP5 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞之间的相关性。

**1.3 基因集富集分析(GSEA)** 在 KIRC 中,为了探索与 DLGAP5 表达相关的富集通路,使用 TCGA-KIRC 数据集在 GSEA 中进行了探索,并计算标准化富集分数(NES)。当错误发现率(FDR)的  $p$  值和  $q$  值均在 0.05 以下时,则说明基因集呈显著富集。

**1.4 统计学方法**  $T$  检验分析了不同临床病理组之间 DLGAP5 表达量差异。通过 ROC 曲线计算曲线下面积(AUC)来判断 DLGAP5 对 KIRC 的诊断意义。运用  $\chi^2$  检验分析不同临床病理参数与 DLGAP5 的表达量水平之间的差异。R 软件(版本 4.0.3)用于统计分析,并计算最优分类点,将样本分为高、低 DLGAP5 表达组。利用 K-M 分析和 Log-rank 检验的方法,对两组的 OS 和 PFS 情况进行了分析。Cox 比例风险模型确定了 OS 和 PFS 的独立预测因子,同时还计算了其 95% 置信区间的风险比。当双尾  $P < 0.05$  时表示差异有统计学意义。GSEA(版本 4.0.1)用于研究 DLGAP5 富集通路。

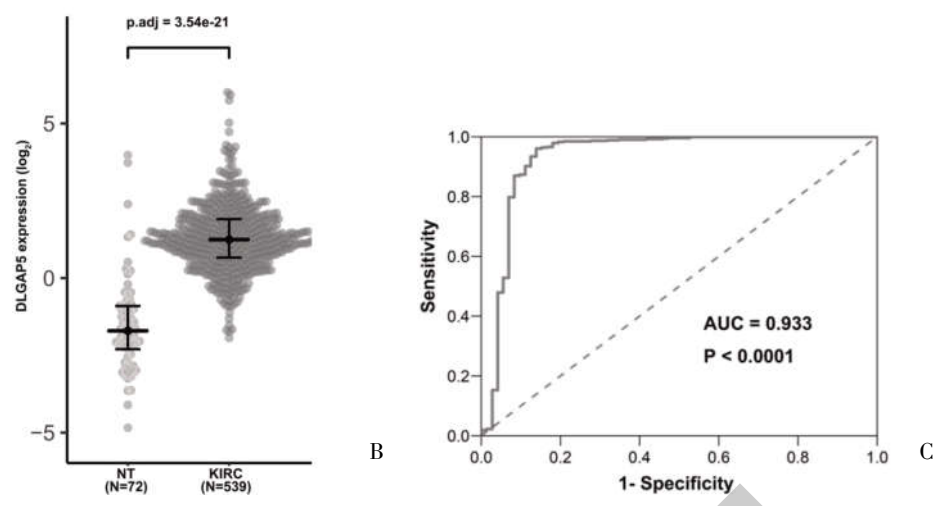
## 2 结果

**2.1 DLGAP5 差异分析及诊断价值** 应用 GEPIA 分析方法研究了部分正常人体组织和肿瘤组织中 DLGAP5 的基因表达情况。与正常肾脏组织( $n=72$ )相比,KIRC 组织中 DLGAP5 表达量显著上调( $n=539$ ) ( $P < 0.0001$ ),而正常人体组织中 DLGAP5 表达水平极低,见图 1A 和 1B,ROC 曲线 ( $AUC=0.933$ ,  $P < 0.0001$ )。图 1C 也证实了 DLGAP5 上调在 KIRC 中具有相当大的诊断价值。



注:A:DLGAP5 在正常组织和肿瘤组织中的表达;B:DLGAP5 基因在 KIRC 组织( $n=539$ )和正常肾组织( $n=72$ )中的表达比较;C:ROC 曲线验证了 DLGAP5 上调在 KIRC 中的诊断价值

图 1 DLGAP5 差异分析及诊断价值



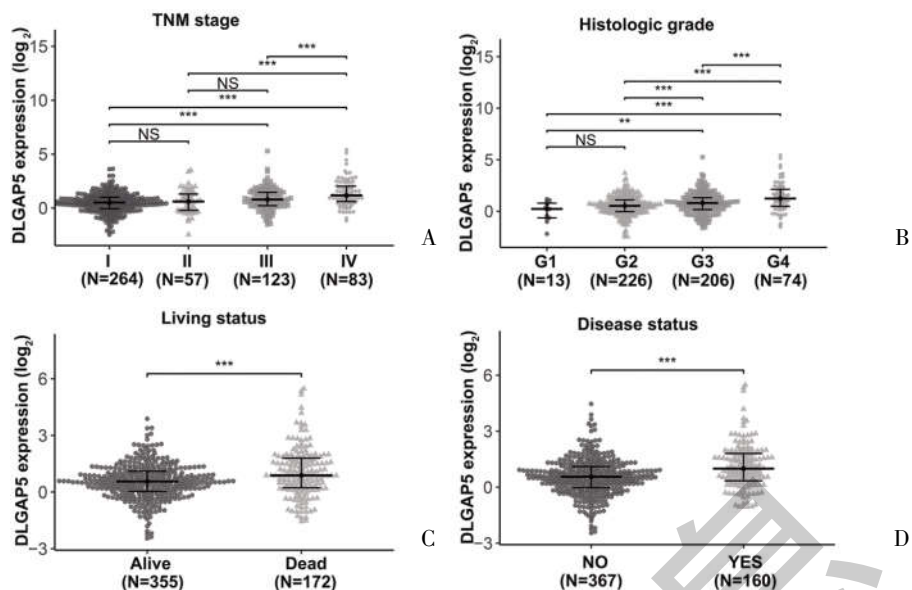
注:A:DLGAP5 在正常组织和肿瘤组织中的表达;B:DLGAP5 基因在 KIRC 组织( $n=539$ )和正常肾组织( $n=72$ )中的表达比较;C:ROC 曲线验证了 DLGAP5 上调在 KIRC 中的诊断价值

图 1 DLGAP5 差异分析及诊断价值(续)

2.2 DLGAP5 过表达与肿瘤进展相关 根据 DLGAP5 表达量,将 KIRC 样本分为低 DLGAP5 表达组和高 DLGAP5 表达组,并根据 OS 的最佳阈值检测 DLGAP5 表达的临床意义。两组年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。然而,DLGAP5 高表达与性别、肿瘤分化程度、晚期 TNM 分期、生存状态和疾病状态密切相关( $P<0.05$ )。以 DLGAP5 mRNA 表达数据为连续变量,进一步证实了部分临床病理组之间 DLGAP5 表达水平的差异( $P<0.05$ ),见图 2。

表 1 基于 TCGA 数据库的 KIRC 患者中 DLGAP5 表达与临床参数的相关性[n(%)]

临床参数	总( $n=527$ )	高( $n=159$ )	低( $n=368$ )	$P$
年龄(岁)				0.647
<65	332(63.00)	103(64.79)	229(62.23)	
$\geq 65$	195(37.00)	56(35.22)	139(37.77)	
性别				0.0095
男	343(65.09)	117(73.58)	226(61.41)	
女	184(34.91)	42(26.42)	142(38.6)	
TNM 分期				<0.001
I	264(50.09)	50(31.45)	214(58.15)	
II	57(10.82)	19(11.95)	38(10.33)	
III	123(23.34)	46(28.93)	77(20.92)	
IV	83(15.75)	44(27.67)	39(10.60)	
肿瘤分化程度				<0.001
G <sub>1</sub> ~G <sub>2</sub>	239(45.35)	48(30.19)	191(51.90)	
G <sub>3</sub> ~G <sub>4</sub>	280(53.13)	109(68.55)	171(46.47)	
Unknown	8(1.52)	2(1.26)	6(1.63)	
生存状态				<0.001
存活	355(67.36)	80(50.31)	275(74.73)	
死亡	172(32.64)	79(49.69)	93(25.27)	
疾病状态				<0.001
否	367(69.64)	85(53.46)	282(76.63)	
是	160(30.36)	74(46.54)	86(23.37)	



注:A:TNM 分期;B:组织学分级;C:OS 存活状态;D:PFS 的疾病状况;\*\*\* $P<0.001$ ,\*\* $P<0.01$ ,\* $P<0.05$

图 2 DLGAP5 在不同临床病理组间的表达比较

2.3 DLGAP5 的高表达预测 KIRC 患者的 OS 和无进展生存期(PFS) 根据最佳阈值生成 K-M 曲线评估 DLGAP5 在 KIRC 中的预后价值。观察到 DLGAP5 高表达的 KIRC 患者具有相对较差的 OS ( $HR=2.324$ ,  $P=1.43E-08$ ) 和 PFS ( $HR=2.602$ ,  $P=5.32E-10$ ),见图 3。此外,还进行 Cox 回归分析,探讨 KIRC

中影响 OS 的独立因素,单因素分析显示,年龄、TNM 分期、组织学分级和 DLGAP5 表达与 KIRC 的 OS 显著相关( $P<0.05$ )。多因素分析证实,TNM 分期、组织学分级、DLGAP5 高表达是不良 OS 的独立指标 ( $P<0.05$ ),见表 2。

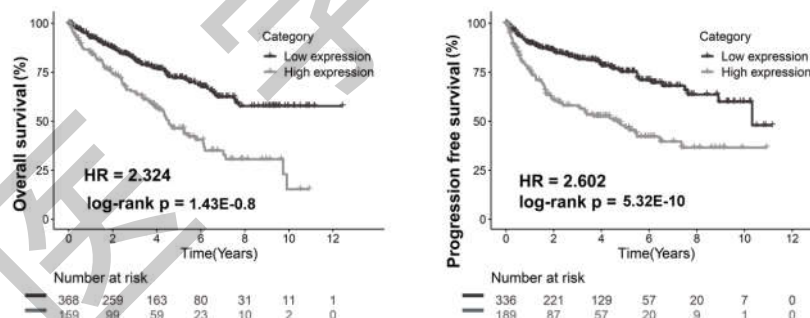


图 3 OS 和 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线

表 2 OS 的比例风险(Cox)回归模型分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄( $\geq 65$ 岁 vs $<65$ 岁)	1.66(1.23~2.24)	0.001	1.71(1.26~2.31)	0.000
性别(女 vs 男)	1.07(0.78~1.45)	0.691	/	/
TNM 分期(II vs I)	1.22(0.65~2.26)	0.537	1.11(0.59~2.08)	0.742
TNM 分期(III vs I)	2.66(1.77~4)	0.000	2.11(1.38~3.22)	0.001
TNM 分期(IV vs I)	6.58(4.49~9.64)	0.000	5(3.3~7.58)	0.000
肿瘤分化程度( $G_3\sim G_4$ vs $G_1\sim G_2$ )	2.62(1.86~3.69)	0.000	1.58(1.09~2.28)	0.015
DLGAP5(高 vs 低)	1.45(1.26~1.66)	0.000	1.2(1.04~1.39)	0.012

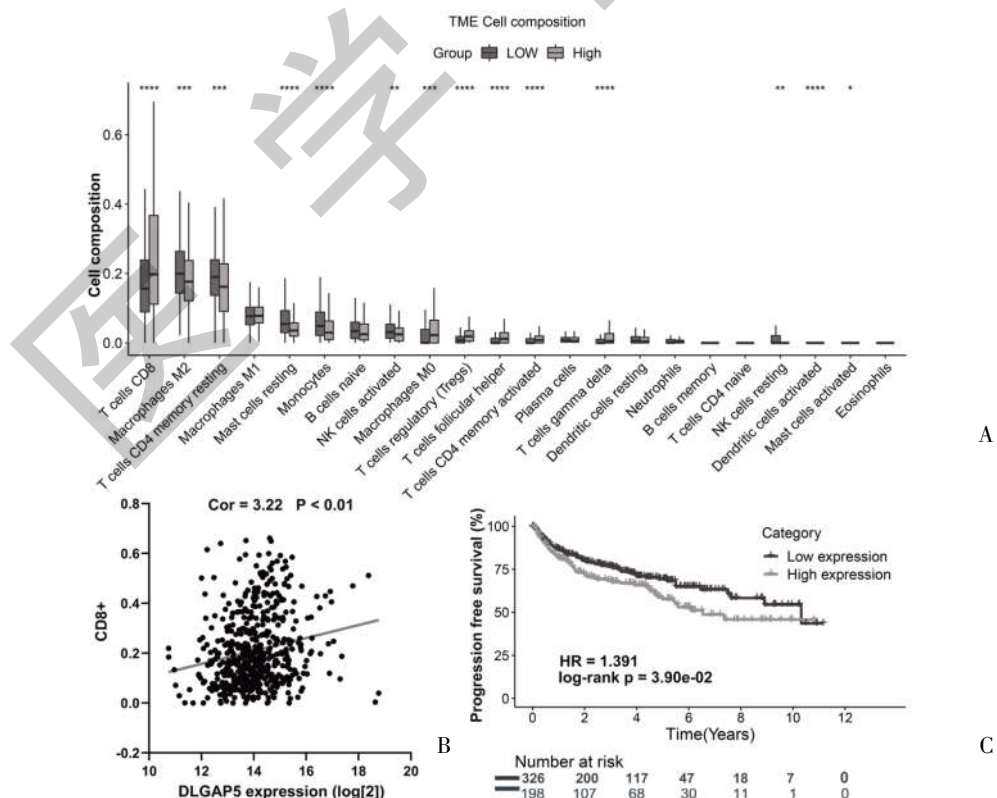
2.4 DLGAP5 表达与 KIRC 免疫浸润之间的相关性 现已证实肿瘤浸润淋巴细胞是肿瘤患者 OS 的独立预后因素, 因此试图探讨 DLGAP5 表达是否与 KIRC 免疫浸润有关。根据 DLGAP5 表达量的中位数将 KIRC 患者分为高、低表达组。依赖于 CIBERSORT 计算方式, 分析呈现出两组中 22 种不同免疫细胞亚型的比例。如图 4A 所示, DLGAP5 表达水平主要影响 CD8<sup>+</sup>T 细胞、M2 巨噬细胞、CD4 记忆静息 T 细胞、单核细胞、活化的 NK 细胞等。进一步分析表明与低表达组比较, CD8<sup>+</sup>T 细胞于高表达组中显著增加 ( $P<0.001$ )。相反, M2 巨噬细胞、CD4 记忆静息 T 细胞、静息肥大细胞、单核细胞、活化 NK 细胞在高表达组均显著降低 ( $P<0.05$ )。如图 4B 所示 DLGAP5 表达量 ( $N=611$ ) 与 CD8<sup>+</sup>T 细胞呈显著正相关 ( $\text{cor}=0.322, P<0.001$ )。KM 分析表明高比例的 CD8<sup>+</sup>T 细胞与 KIRC 中的不良 PFS 相关 ( $P<0.05$ ), 见图 4C。

2.5 基因集富集分析 通过 GSEA 研究 KIRC 中 DLGAP5 上调的潜在生物学功能, 并发现“细胞周期”“泛素介导的蛋白水解”“蛋白酶体通路”和“T 细胞

受体信号通路”显著富集 ( $P<0.05$ ), 见图 5。

2.6 免疫与基因表达 考虑到基于检查点抑制剂的免疫治疗的重要性, 进一步探讨了高表达组与低表达两组之间免疫检查点表达的差异。37 个检查点基因在两组之间存在显著差异, 包括许多已验证的有效免疫治疗靶点, 如 PDCD1 (PD-1)、CD274 (PD-L1)、CTLA4, 见图 6。

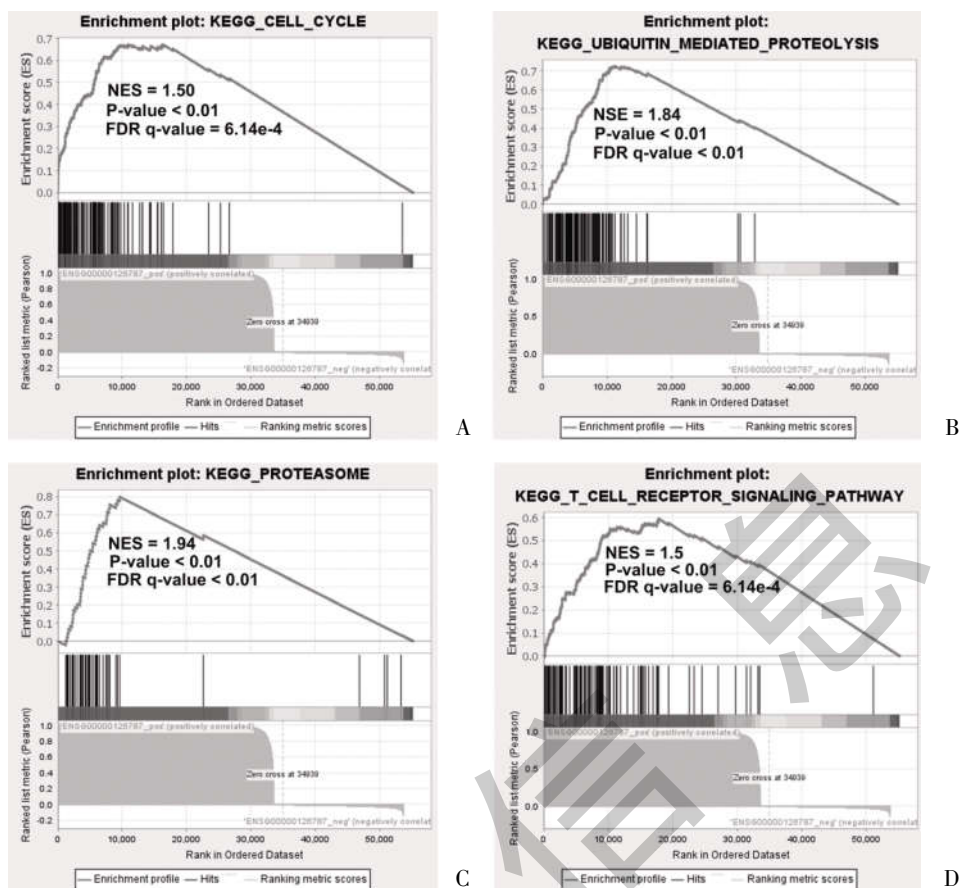
2.7 预后特征的药敏分析 采用“pRRophetic”R 包预测化疗药物的  $\text{IC}_{50}$  (指药物诱导凋亡的能力, 数值越低能力越强)。除免疫检查点抑制剂外, 多种靶向药物成为晚期肾癌药物治疗的主要手段, 可用于一线及二线选择。因此, 对需要靶向治疗的患者进行药物敏感性试验是非常重要的。排除无效药物, 明确有效药物进行治疗, 一直是肿瘤学界探讨并攻克的难题。本研究中两组有 138 种靶向药物和部分化疗药物的  $\text{IC}_{50}$  水平。其中选取了 6 种具有代表性的靶向药物如图 7A~图 7F 所示。发现替西罗莫司、阿昔替尼、博苏替尼、索拉非尼、舒尼替尼及达沙替尼可能是治疗高表达人群的首选药物。



注: A: 22 个免疫细胞亚群的比例; B: DLGAP5 表达与 CD8<sup>+</sup>T 细胞的相关性分析; C: CD8<sup>+</sup>T 细胞比例中位数的 Kaplan-Meier 生存分析, PFS 的 Kaplan-Meier 曲线。\*\*\*\* $P<0.0001$ , \*\*\* $P<0.001$ , \*\* $P<0.01$ , \* $P<0.05$

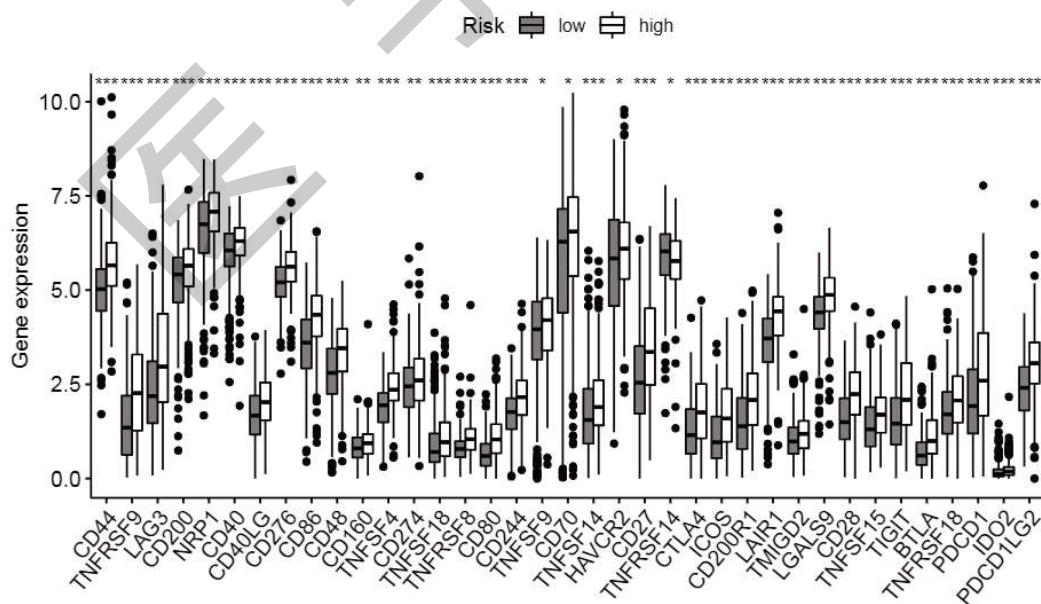
图 4 DLGAP5 表达与 KIRC 免疫浸润之间的关系





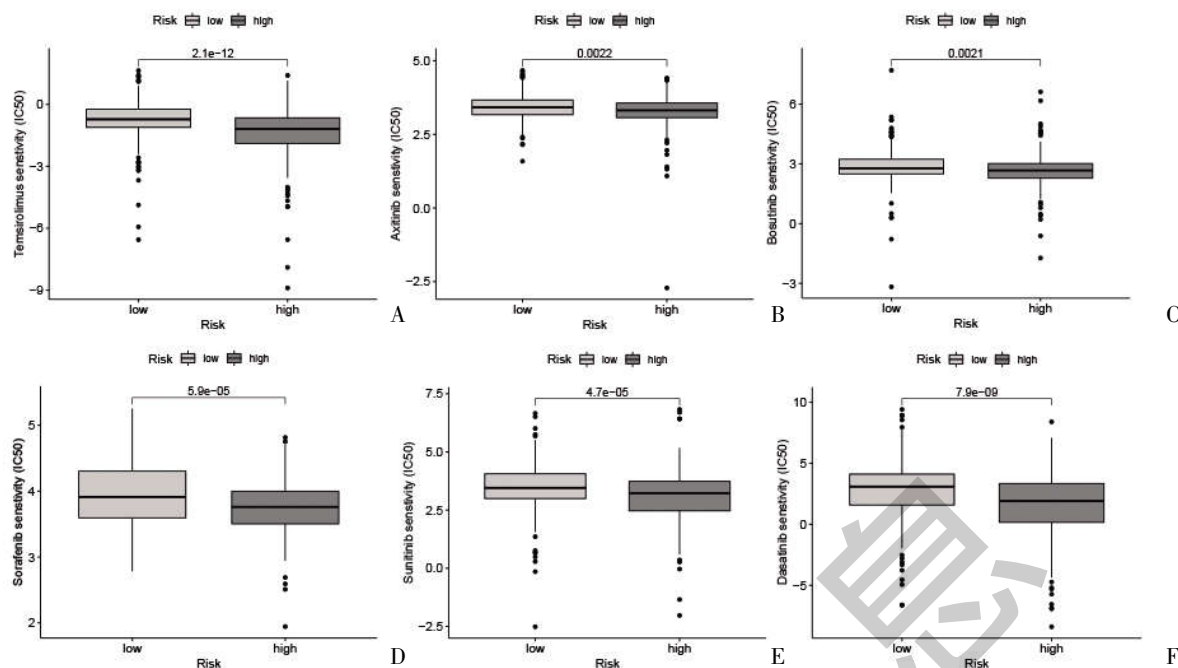
注:DLGAP5 高表达与细胞周期(A)、泛素介导的蛋白水解(B)、蛋白酶体(C)和 T 细胞受体信号通路(D)显著相关

图5 基因集富集分析



注:免疫检查点在高、低 DLGAP5 组中的表达差异;\*\*\*\* $P<0.0001$ ,\*\*\* $P<0.001$ ,\*\* $P<0.01$ ,\* $P<0.05$

图 6 免疫检查点箱线图



注:A:替西罗莫司;B:阿昔替尼;C:博苏替尼;D:索拉非尼;E:舒尼替尼;F:达沙替尼

图 7 代表性药物在两组组间的 IC<sub>50</sub> 估计值的平均差异

### 3 讨论

随着遗传学和分子生物学的发展,KIRC 的早期诊断和更个性化的肿瘤管理得到了推动,其中至关重要的一步是关键生物标志物的识别。通过分析发现,与正常肾脏组织相比,KIRC 组织中 DLGAP5 表达水平显著上调。通过 ROC 曲线评估 DLGAP5 mRNA 表达水平对 KIRC 的诊断价值,提示 DLGAP5 可能是一种有利于 KIRC 分子和病理诊断的生物标志物。此外,本研究还评估了 DLGAP5 上调在 KIRC 中的临床意义,并且发现 KIRC 的高表达与低分化肿瘤、晚期 TNM 分期、复发和死亡相关,提示 DLGAP5 可能与 KIRC 的发生和发展有关。K-M 分析显示,DLGAP5 高表达的 KIRC 患者 OS 和 PFS 相对较差 ( $P < 0.05$ )。多因素分析也证实,DLGAP5 高表达是 KIRC 中不利 OS 的独立预后因素。上述结果表明,DLGAP5 有望成为改善临床决策的一个有价值的预后因素。

肾透明细胞癌易发生免疫浸润,肿瘤微环境的特点强烈影响免疫治疗的反应<sup>[13]</sup>。因此,本研究进一步探讨了 DLGAP5 与肿瘤微环境之间是否存在潜在的联系。GSEA 显示 DLGAP5 在 T 细胞受体信号

通路中显著富集。CIBERSORT 分析显示,DLGAP5 的表达与 KIRC 中多种免疫浸润水平有关,其中 CD8<sup>+</sup>T 细胞是受 DLGAP5 表达影响的主要免疫细胞。既往研究也发现,与其他 21 种免疫细胞相比,KIRC 中 CD8<sup>+</sup>T 细胞的含量更高,且 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例高与不良预后相关<sup>[14]</sup>,本研究中图 4A 和图 4C 的发现与该研究高度一致,进一步证明了 DLGAP5 与 CD8<sup>+</sup>T 细胞呈正相关 ( $\text{cor}=3.22, P < 0.01$ )。DLGAP5 有望成为 KIRC 的免疫治疗靶点。

DLGAP5 在 KIRC 中的潜在生物学功能尚未完全阐明。富集分析表明,KIRC 中 DLGAP5 的高表达与细胞周期、泛素介导的蛋白水解、蛋白酶体和 T 细胞受体信号通路有关,这些都被证实与肿瘤的发生和发展有关<sup>[15,16]</sup>。在细胞癌变过程中,DLGAP5 通过调节细胞周期发挥功能,其表达水平在细胞周期中呈循环性变化<sup>[9]</sup>。此外,Li Y 等<sup>[4]</sup>还发现,DLGAP5 作为一种调节细胞周期的新基因,可以使癌细胞停滞于 G<sub>2</sub>M 期,显著提高乳腺癌细胞的生长、迁移和侵袭能力。因此,DLGAP5 的过表达可能促进细胞周期紊乱和基因组突变的积累。

DLGAP5 是一种由泛素-蛋白酶体机制调控的

有丝分裂磷酸化蛋白,SCF 是一种多组份复合物,是泛素偶联物中的一种,其成分包括一些 F-box 蛋白的共同成分和可变成分<sup>[5]</sup>。Fbx7 是 DLGAP5 水解酶介导的蛋白水解所必需的 F-box 蛋白。在 SCFFbx7 复合物中,Fbx7 通过 Cdk1-cyclin b 磷酸化依赖的方式,招募 DLGAP5 通过其 c 端脯氨酸富集区(SCF 核心复合物),诱导 DLGAP5 蛋白泛素化,高水平的 DLGAP5 蛋白导致有丝分裂相关因子的异常表达,而有丝分裂成分和细胞周期相关蛋白的表达异常,创造了肿瘤细胞发生增殖所需环境。

综上所述,基于 TCGA 数据库,本研究结果证明了预后标志物 DLGAP5 对 KIRC 的生存预后、肿瘤浸润免疫细胞、免疫治疗反应和药物敏感性的预测价值。同时,还需要临床试验进一步证实本研究的观察结果和 DLGAP5 预后价值的机制。

#### 参考文献:

- [1]Zhou J,Zhu Y,Liu Y,et al.High PRAS40 mRNA expression and its role in prognosis of clear cell renal cell carcinoma[J].Transl Androl Urol,2020,9(4):1650-1660.
- [2]Zhang X,Wang Z,Zeng Z,et al.Bioinformatic analysis identifying FGF1 gene as a new prognostic indicator in clear cell Renal Cell Carcinoma[J].Cancer Cell Int,2021,21(1):222.
- [3]Wolter P,Hanselmann S,Pattschull G,et al.Central spindle proteins and mitotic kinesins are direct transcriptional targets of MuvB, B-MYB and FOXM1 in breast cancer cell lines and are potential targets for therapy [J].Oncotarget,2017,8 (7):11160-11172.
- [4]Li Y,Huang J,Zeng B,et al.PSMD2 regulates breast cancer cell proliferation and cell cycle progression by modulating p21 and p27 proteasomal degradation [J].Cancer Lett,2018,430:109-122.
- [5]Collins I,Wang H,Caldwell JJ,et al.Chemical approaches to targeted protein degradation through modulation of the ubiquitin-proteasome pathway[J].Biochem J,2017,474(7):1127-1147.
- [6]Schneider MA,Christopoulos P,Muley T,et al.AURKA, DLGAP5, TPX2, KIF11 and CKAP5: Five specific mitosis-associated genes correlate with poor prognosis for non-small cell lung cancer patients[J].Int J Oncol,2017,50(2):365-372.
- [7]Branchi V,García SA,Radhakrishnan P,et al.Prognostic value of DLGAP5 in colorectal cancer [J].Int J Colorectal Dis,2019,34(8):1455-1465.
- [8]Xu T,Dong M,Li H,et al.Elevated mRNA expression levels of DLGAP5 are associated with poor prognosis in breast cancer [J].Oncol Lett,2020,19(6):4053-4065.
- [9]Wang Q,Chen Y,Feng H,et al.Prognostic and predictive value of HURP in non-small cell lung cancer [J].Oncol Rep,2018,39(4):1682-1692.
- [10]Al-Khafaji ASK,Marcus MW,Davies MPA,et al.AURKA mRNA expression is an independent predictor of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer [J].Oncol Lett,2017,13(6):4463-4468.
- [11]Tang Z,Li C,Kang B,et al.GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J].Nucleic Acids Res,2017,45(W1):W98-W102.
- [12]Chen B,Khodadoust MS,Liu CL,et al.Profiling Tumor Infiltrating Immune Cells with CIBERSORT[J].Methods Mol Biol,2018,1711:243-259.
- [13]Vuong L,Kotecha RR,Voss MH,et al.Tumor Microenvironment Dynamics in Clear-Cell Renal Cell Carcinoma [J].Cancer Discov,2019,9(10):1349-1357.
- [14]Zhang S,Zhang E,Long J,et al.Immune infiltration in renal cell carcinoma[J].Cancer Sci,2019,110(5):1564-1572.
- [15]Meng J,Gao L,Zhang M,et al.Systematic investigation of the prognostic value of cell division cycle-associated proteins for clear cell renal cell carcinoma patients [J].Biomark Med,2020,14(3):223-238.
- [16]Krabbe LM,Margulis V,Lotan Y.Prognostic Role of Cell Cycle and Proliferative Markers in Clear Cell Renal Cell Carcinoma[J].Urol Clin North Am,2016,43(1):105-118.

收稿日期:2022-08-24;修回日期:2022-09-15

编辑/肖婷婷