

其他消化系疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002183

# LncRNA HOTAIR 与消化系统肿瘤关系的研究新进展

何祖坤,邱有玉,白 松

(昆明医科大学第一附属医院老年普外科,昆明 650500)

**【摘要】**长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是长度超过 200 nt 的基因序列,是 RNA 聚合酶 II 的转录物,其基因片段缺少开放阅读框,不能编码蛋白质。HOX 反义转录 RNA(HOX transcript antisense, HOTAIR)是目前研究较成熟的 lncRNA 之一,广泛参与基因表达调控和蛋白修饰,在调节机体病理生理中扮演重要的角色。研究发现其在消化系统肿瘤组织中表达上调,作为桥接支架与 PRC2 和 LSD1 复合物结合,对特定组蛋白基因甲基化修饰,诱导配位染色质基因沉默。通过调控多条信号通路参与肿瘤的发生和进展,并且诱导肿瘤细胞对化疗药物抗性增强,是导致消化系统肿瘤患者复发率高、预后差及进展期患者生存期短的重要原因。

**【关键词】**长链非编码 RNA;HOX 反义转录 RNA;消化系统肿瘤

**【中图分类号】**R735

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2019-02-14

## Research advances in the relationship between lncRNA HOTAIR and digestive system cancers

He Zukun, Qiu Youyu, Bai Song

(Department of Elderly General Surgery, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University)

**【Abstract】**Long non-coding RNAs(lncRNAs) are defined as gene sequences with a length exceeding 200 nt. As transcripts of RNA polymerase II, they are not translated into proteins due to the lack of an open reading frame in their gene segments. HOX transcript antisense(HOTAIR), one of the most popular lncRNAs in current research, which is widely involved in the regulation of gene expression and protein modification, plays an important role in regulating the pathological and physiological processes in the body. HOTAIR is found to be upregulated in the digestive system tumor tissues to act as a bridging scaffold between PRC2 and LSD1 complexes, methylate specific histone genes, and induce silencing of coordinated ligand chromatin genes. HOTAIR, which regulates multiple signaling pathways to participate in the development and progression of tumor and to induce increased resistance of tumor cells to chemotherapeutic agents, is an important cause of high relapse rate, poor prognosis, and short survival at progressive stage among patients diagnosed with digestive system cancers.

**【Key words】**long non-coding RNA;HOX transcript antisense;digestive system cancer

消化系统肿瘤(digestive system cancers, DSCs)是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,每年新发病例数和死亡病例数呈持续上升趋势,包括食道癌、胃癌、肝癌、胰腺癌和结直肠癌<sup>[1]</sup>。目前还未阐释清楚 DSCs 分子调控机制,临床上缺乏早期检测 DSCs 的特异性敏感标志物,大部分消化系统肿瘤患

者就诊时已是肿瘤晚期,虽然近年来外科技术和抗癌药物化疗在 DSCs 的治疗中取得很大的进展,但仅有部分早、中期患者通过外科手术获益,DSCs 患者预后依然很差<sup>[2]</sup>。因此,阐述清楚 DSCs 分子调控网络机制,研究出早期诊断 DSCs 的新型分子生物标志物和更有效的药物靶点已成为亟需解决的问题。lncRNA 是长度超过 200 nt 的序列,是 RNA 聚合酶 II 的转录物,其基因片段缺少开放阅读框,不能编码蛋白质,开始一直被视为基因转录过程中产生的“噪声”<sup>[3]</sup>,但后来发现其介导多条途径参与表观遗传转录和转录后水平基因表达网络的调节,在调控个体生长发育、细胞增殖、分化、凋亡及参与肿瘤发生和进展等病理生理过程中均起着重要作用<sup>[4]</sup>。lncRNA HOTAIR 在消化系统肿瘤组织中异常表达,并介导肿瘤细

**作者简介:**何祖坤, Email: 1049607116@qq.com,

研究方向:肝胆、胃肠肿瘤。

**通信作者:**白 松, Email: baisong523@163.com。

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(编号:81660410);云南省科技计划资助项目(编号:2017FE468-174)。

**优先出版:**http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190527.1640.010.html  
(2019-05-28)

生长、侵袭和转移等生物学进程,可作为消化系统肿瘤早期诊断的新型分子标志物和特异性有效治疗靶点<sup>[6]</sup>。本文就近年来 HOTAIR 在消化系统肿瘤中的研究新进展进行综述。

## 1 lncRNA HOTAIR 的研究概述

HOX 反义转录 RNA(HOX transcript antisense, HOTAIR) 是长 2 364 bp 的 lncRNA,位于人类染色体 12q13.13 上的 HoxC11 和 HoxC12 之间区域,由 HOXC 基因家簇的反义链转录而来<sup>[6]</sup>。PRC2 含有增强子 EZH2,是一种组蛋白甲基转移酶,可通过三甲基化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸使其甲基化抑制基因转录<sup>[7]</sup>;LSD1 是一种组蛋白脱甲基酶,LSD1 可通过激活 RE1 沉默转录因子(REST)和 CoREST 形成多蛋白复合物(LSD1/CoREST/REST),通过二甲基化组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸使其去甲基导致基因沉默<sup>[8]</sup>。组蛋白修饰对于基因转录激活至关重要,涉及调节基因转录、染色体结构重置和细胞增殖分化的表观遗传修饰。PRC2 和 LSD1 能促使靶基因沉默,HOTAIR 作为桥接支架提供表面结合位点选择性结合组蛋白修饰酶,其 5' 末端与 PRC2 结合使其甲基化,3' 末端与 LSD1 的多蛋白复合物结合使其去甲基化,从而对特定靶基因组蛋白修饰使配位染色质基因沉默<sup>[9]</sup>。HOTAIR 作为癌基因,介导包括消化系统肿瘤在内的多种肿瘤发生和进展,具有早期诊断肿瘤、术后监测肿瘤复发及作为特异药物治疗靶点的潜在价值<sup>[10]</sup>。

## 2 lncRNA HOTAIR 在消化系统肿瘤发生发展中的作用机制

### 2.1 lncRNA HOTAIR 在食道癌发生发展中的作用机制

HOTAIR 与靶基因 miR-1 结合抑制 miR-1 表达,同时上调细胞周期蛋白 D1(cyclin D1, CCND1)表达作为竞争内源性 RNA,导致癌细胞中 G<sub>1</sub> 细胞周期停滞。因此,HOTAIR 调控 miR-1/CCND1 信号通路促进食道癌的发生<sup>[11]</sup>。HOTAIR 与 PRC2 结合促进 WIF-1 启动子中的组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸甲基化抑制 WIF-1 表达,激活 Wnt/β-连环蛋白信号通路,促进食道癌细胞的生长和侵袭<sup>[12]</sup>。其诱导并激活 PI3K/Akt 信号通路,参与食道癌的发生和进展<sup>[13]</sup>。大部分肿瘤细胞靠无氧糖酵解产能来满足能量需求,而 HK2 是无氧糖酵解的限速酶,HOTAIR 与内源性 miR-125 和 miR-143 结合,诱导 HK2 表达,为癌细胞生长提供充足的能量,进而增强食道癌细胞增殖、侵袭和转移的能力<sup>[14]</sup>。

### 2.2 lncRNA HOTAIR 在胃癌发生发展中的作用机制

胃癌预后差的主要原因在于其侵袭性强和对化疗药物耐药。一方面 HOTAIR 能与 HER2 基因竞争性结合 miR-331-3p,促进 HER2 基因表达,增强胃癌细胞的增殖和侵袭<sup>[15]</sup>。另一方面其表达上调与 miR-126 基因直接结合抑制其表达,促进血管内皮生长因子-A(vascular endothelial growth factor-

A, VEGFA) 和 PIK3R2 (phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2) 因子表达并激活 PI3K/AKT/MRP1 信号通路,促进胃癌细胞增殖、细胞周期 G<sub>1</sub>/S 转换以及抑制癌细胞凋亡,同时还诱导胃癌细胞对顺铂耐药抗性增强<sup>[16]</sup>。另外 HOTAIR 还与 PRC2 结合靶向沉默 miR-34a 基因的表达,激活 PI3K/Akt 和 Wnt/β-连环蛋白信号通路诱导癌细胞对顺铂耐药,促进上皮-间质转化过程,加速胃癌细胞生长和转移<sup>[17]</sup>。miR-217 的表达下调与胃癌晚期相关,HOTAIR 表达上调能靶向抑制 miR-217 表达,增强胃癌细胞对紫杉醇和多柔比星耐药抗性<sup>[18]</sup>。

### 2.3 lncRNA HOTAIR 在肝癌发生发展中的作用机制

HOTAIR 可阻滞 RNA 聚合酶 II (RNA polII) 等因子进入 SETD2 启动子区域,抑制 SETD2 基因表达及表达后磷酸化修饰,导致 SETD2 基因对底物组蛋白 H3 的结合能力下降,进而组蛋白 H3 第 36 位赖氨酸甲基化修饰受阻,丧失了与配位染色质结合域结合的能力,引起 DNA 错配修复。组蛋白 H3 与受损 DNA 结合,受损的 DNA 逃逸修复可导致微卫星不稳定和细胞周期相关基因异常表达引发肝癌发生<sup>[19]</sup>。HOTAIR 上调肝癌细胞中 ATG3 和 ATG7 因子的表达,激活肝癌细胞内的自噬信号通路,促进肝癌细胞的增殖<sup>[20]</sup>。HOTAIR 可靶向下调 miR217 在肝癌组织中的表达,诱导细胞周期 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期阻滞,抑制癌细胞凋亡,促进癌细胞的生长和增殖<sup>[21]</sup>。HOTAIR 还可通过靶向调控雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路上调葡萄糖同型转运蛋白-1(glucose isotype transporter-1, GLUT1)表达,使癌细胞无氧糖酵解获能增强,促进癌细胞的生长、增殖和侵袭<sup>[22]</sup>。

### 2.4 lncRNA HOTAIR 在胰腺癌发生发展中的作用机制

microRNAs 作为抑癌基因,在胰腺癌组织中表达水平下降,是 HOTAIR 的直接靶标,HOTAIR 靶向调控 microRNAs 基因抑制其表达,促进胰腺癌的发生和进展。如 HOTAIR 抑制 miR-613 基因表达、激活 notch3 信号通路并处于持续活化状态,增强胰腺癌细胞生长、增殖和侵袭的能力<sup>[23]</sup>。另外,miR138 和 miRNA-34a 基因表达水平下降也是导致胰腺癌预后差的重要原因,HOTAIR 调控 EZH2/miR-34a 信号通路并使其活化,增强胰腺癌细胞生长、侵袭和转移的能力<sup>[24-25]</sup>。

### 2.5 lncRNA HOTAIR 在结直肠癌发生发展中的作用机制

HOTAIR 通过抑制 miR-203a-3-p 基因的表达,介导 Wnt/β-连环蛋白信号通路活化,从而促进结直肠癌的发生和进展<sup>[26]</sup>。miR-545 是 HOTAIR 调节 EGFR 表达的介质,HOTAIR 通过调控 miR-545/EGFR 信号通路促进结直肠癌细胞的生长、增殖和侵袭<sup>[27]</sup>。HOTAIR 作为桥接支架与 PRC2 和 LSD1 结合修饰组蛋白甲基化,诱导上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)基因异常表达,EMT 启动侵袭-转移级联反应,使 E-钙黏蛋白被大量消耗,同时抑制波形蛋白和 MMP9 的表达,癌细胞失去细胞间连接,基底膜被破坏使得癌细胞运动能力增强,进而促进结直肠癌细胞侵袭和转移<sup>[28]</sup>。重要的是,HOTAIR 可调控 miR-218/NF-kB/TS 信号通路介导结直肠癌细胞对 5-FU 耐药,导致进展期结直肠癌患

者预后差和生存期缩短<sup>[29]</sup>。

### 3 lncRNA HOTAIR 在消化系统肿瘤中的诊疗作用

#### 3.1 lncRNA HOTAIR 与食道癌

食道癌是全球第 8 大常见恶性肿瘤,死亡率占有恶性肿瘤第 6 位,每年约有 30 万人死于食道癌,因其术后复发率高,对当前化疗药物不敏感,是导致肿瘤患者死亡的主要原因<sup>[30]</sup>。研究发现 HOTAIR 作为癌基因在食道癌组织中表达上调,并介导多条信号通路参与食道癌的发生、进展和转移<sup>[31-32]</sup>。其表达水平越高,临床分期越晚,病理组织分化越低,患者的生存期和预后越差,是评估患者预后的独立危险因素<sup>[33]</sup>。HOTAIR 在食管癌患者血清中表达水平明显高于正常对照组,检测同一患者术前与术后 1 个月血清标本相比,手术切除原发癌组织后患者血清中的 HOTAIR 水平明显下降<sup>[34]</sup>。HOTAIR 有望成为诊断食道癌的新型生物标志物和药物治疗靶点。

#### 3.2 lncRNA HOTAIR 与胃癌

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率都很高,尽管近年来胃癌的诊断方法和治疗手段都取得了很大的进展,但由于胃癌恶性程度高、侵袭性强、早期转移、发现晚,导致胃癌患者预后仍然很差<sup>[35]</sup>。HOTAIR 作为癌基因是导致胃癌具有遗传易感性的基础<sup>[36]</sup>,HOTAIR 表达水平决定其致癌性和参与肿瘤转移的能力<sup>[37]</sup>。与癌旁正常组织相比,HOTAIR 在胃癌组织中表达上调,并促进胃癌细胞的生长、增殖、侵袭、转移和增强对化疗药物的抗性<sup>[38]</sup>。其过表达与肿瘤的临床分期、局部侵袭、淋巴结转移、远处器官转移和预后不良有关<sup>[39]</sup>。敲低 HOTAIR 时可逆转 EMT,同时抑制胃癌细胞的侵袭和迁移<sup>[40]</sup>;上调 Runx3 基因的表达能明显抑制 HOTAIR 的表达并降低癌细胞的生长和侵袭<sup>[41]</sup>,HOTAIR 可作为治疗胃癌的新型潜在靶点。HOTAIR 不仅在癌组织中高表达,在外周血清表达上调,通过外周血检测 HOTAIR 诊断胃癌的敏感性为 88%,特异性为 84%<sup>[42]</sup>。因此,血清 HOTAIR 可作为胃癌诊断的潜在非侵入性生物标志物。

#### 3.3 lncRNA HOTAIR 与肝癌

肝癌是导致患者死亡的最常见恶性肿瘤之一,肝癌高发率和高死亡率与其诊断晚、术后易复发和对化疗药不敏感有关<sup>[43]</sup>。因此,有必要深入研究肝癌的分子机制对肝癌进行靶向治疗。与癌旁正常组织相比,HOTAIR 在肝癌组织中过表达,并促进肝癌细胞的生长、增殖、侵袭和转移<sup>[44]</sup>。HOTAIR 表达水平与病理组织分化、局部淋巴结侵犯、远处器官转移、术后复发及癌细胞对化疗药物抗性显著相关<sup>[45]</sup>。HOTAIR 表达上调时诱导转录抑制因子 SUZ12 和 ZNF198 沉默,增加 PLK1 激酶表达,促进大量 HBx 复制,导致感染的肝细胞染色质表观遗传重新编程使细胞癌变<sup>[46-47]</sup>。敲低肝癌细胞中的 HOTAIR 时,一方面可抑制癌细胞的生长、增殖、转移和促进癌细胞凋亡;另一方面可抑制磷酸化信号转录激活因子 3 表达,导致

三磷酸腺苷盒沉默,从而增强肝癌细胞对顺铂敏感性,可作为一种新的潜在治疗靶点来逆转肝癌细胞的耐药<sup>[48-49]</sup>。HOTAIR 还可作为监测肝脏移植治疗肝癌患者肿瘤复发的有效生物标志物<sup>[50]</sup>。

#### 3.4 lncRNA HOTAIR 与胰腺癌

胰腺癌是导致患者死亡率最高的恶性肿瘤之一,术后复发率高,对放疗和现有的化疗药物不敏感,5 年生存率低于 5%,中位生存率仅为 6 个月,其发病率和死亡率逐年上升<sup>[51]</sup>。找到早期检测胰腺癌的新型特异性标志物和有效药物治疗靶点是改善胰腺癌高病死率的关键。研究发现,与正常组织和人胰腺 HPDE6-c7 细胞相比,HOTAIR 在胰腺癌组织和癌细胞系 PANC-1、SW1990、CAPAN-1、JF305 中表达明显上调,并参与胰腺癌细胞生长、增殖、侵袭和转移;胰腺癌患者唾液中 HOTAIR 表达水平比正常人高,可作为早期筛查胰腺癌的新型非侵入性生物标志物<sup>[24,52]</sup>。HOTAIR 还可增强胰腺癌细胞对肿瘤坏死因子凋亡诱导配体的抗性,使得胰腺癌细胞对化疗药物的抵抗增强<sup>[53]</sup>,同时,HOTAIR 调控 Wnt 抑制因子 1 表达下调,增强胰腺导管腺癌对放射治疗的抗性<sup>[54]</sup>。因此,HOTAIR 可作为胰腺癌的新型检测标志物和药物诱导治疗靶点。

#### 3.5 lncRNA HOTAIR 与结直肠癌

全球结直肠癌是男性第 3 常见恶性肿瘤,在女性中为第 2 常见恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。结直肠癌的高发率和高死亡率严重威胁人们生命健康,部分原因是诊断较晚和缺乏具有成本效益的检测手段和预后生物标志物<sup>[55]</sup>。与正常癌旁组织和正常结肠黏膜细胞系相比,HOTAIR 在结直肠癌组织和 CRC 细胞系中高表达,并参与肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭、远处转移、耐药性和放射敏感性相关<sup>[56]</sup>。与低表达的患者相比,HOTAIR 高表达的患者远处转移率和复发率更高,预后和死亡率更差<sup>[57]</sup>。联合检测结直肠癌患者外周血中的 HOTAIR 和 CCAT1 表达水平诊断结直肠癌的敏感性和特异性分别为(84.3%)和(80.2%)。最重要的是,这一组合对早期检测结直肠癌有效率达 85%<sup>[58]</sup>。HOTAIR 可作为结直肠癌患者肿瘤转移和预后不良的预测因子有效预测因子和治疗靶点。

## 4 小 结

LncRNA HOTAIR 在消化系统肿瘤组织中异常表达,通过多条信号通路参与调控肿瘤细胞生长、增殖、侵袭、转移。患者外周血中检测到异常表达的 HOTAIR,提示其对消化系统肿瘤的诊治有巨大的潜在临床应用价值。尽管目前对 HOTAIR 的认识还处于基础探讨研究阶段,其参与消化系统肿瘤发生发展的具体分子机制还不清楚,需要进一步研究阐释 HOTAIR 的功能区域以及上下游基因调控靶点。明确 HOTAIR 参与消化系统肿瘤的确切分子信号通路,为临床上找到早期检测消化系统肿瘤的新型生物标志物和药物治疗的特



异靶点提供理论支持。

## 参 考 文 献

- [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] Fu M, Zou C, Pan L, et al. Long noncoding RNAs in digestive system cancers: functional roles, molecular mechanisms, and clinical implications (review)[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(3): 1207–1218.
- [3] Ulitsky I, Bartel DP. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms[J]. *Cell*, 2013, 154(1): 26–46.
- [4] Ponting CP, Oiver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629–641.
- [5] Wang S, Wang Z. Prognostic value of long noncoding RNA HOTAIR in digestive system malignancies[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(7): 1123–1133.
- [6] Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1311–1323.
- [7] Wu L, Murat P, Matak-Vinkovic D, et al. Binding interactions between long noncoding RNA HOTAIR and PRC2 proteins[J]. *Biochemistry*, 2013, 52(52): 9519–9527.
- [8] Shi Y, Lan F, Maton C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1[J]. *Cell*, 2004, 119(7): 941–953.
- [9] Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes[J]. *Science*, 2010, 329(5992): 689–693.
- [10] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. *Nature*, 2010, 464(7291): 1071–1076.
- [11] Ren K, Li Y, Lu H, et al. Long Noncoding RNA HOTAIR controls cell cycle by functioning as a competing endogenous RNA in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Transl Oncol*, 2016, 9(6): 489–497.
- [12] Ge XS, Ma HJ, Zheng XH, et al. HOTAIR, a prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma, inhibits WIF-1 expression and activates Wnt pathway[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(12): 1675–1682.
- [13] Hui Z, Xianglin M. Association of HOTAIR expression with PI3K/Akt pathway activation in adenocarcinoma of esophagogastric junction[J]. *Open Med (Wars)*, 2016, 11(1): 36–40.
- [14] Ma J, Feng T, Xu Z, et al. HOTAIR regulates HK2 expression by binding endogenous miR-125 and miR-143 in oesophageal squamous cell carcinoma progression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 86410–86422.
- [15] Liu XH, Sun M, Nie FQ, et al. Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 92.
- [16] Yan J, Dang Y, Liu S, et al. LncRNA HOTAIR promotes cisplatin resistance in gastric cancer by targeting miR-126 to activate the PI3K/AKT/MRP1 genes[J]. *Tumour Biol*, 2016[Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s13277-016-5448-5.
- [17] Cheng C, Qin Y, Zhi Q, et al. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR inhibits cisplatin resistance of gastric cancer cells through inhibiting the PI3K/Akt and Wnt/beta-catenin signaling pathways by up-regulating miR-34a[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107(Pt B): 2620–2629.
- [18] Wang H, Qin R, Yao Y, et al. HOTAIR enhanced paclitaxel and doxorubicin resistance in gastric cancer cells partly through inhibiting miR-217 expression[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9): 7226–7234.
- [19] Li H, An J, Wu M, et al. LncRNA HOTAIR promotes human liver cancer stem cell malignant growth through downregulation of SETD2[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 27847–27864.
- [20] Yang L, Zhang X, Li H, et al. The long noncoding RNA HOTAIR activates autophagy by upregulating ATG3 and ATG7 in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(8): 2605–2612.
- [21] Wang LP, Wang JP, Wang XP. HOTAIR contributes to the growth of liver cancer via targeting miR-217[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7963–7972.
- [22] Wei S, Fan Q, Yang L, et al. Promotion of glycolysis by HOTAIR through GLUT1 upregulation via mTOR signaling[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3): 1902–1908.
- [23] Cai H, An Y, Chen X, et al. LncRNA HOTAIR acts a competing endogenous RNA to control the expression of notch3 via sponging miR-613 in pancreatic cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 32905–32917.
- [24] Nie H, Zhang Y, Xing R, et al. WITHDRAWN: epigenetic silence of HOTAIR contributes to the metastasis of pancreatic cancer via targeting miR-138[J]. *Oncol Res*, 2017[Epub ahead of print]. DOI: 10.3727/096504017 X15138544374391.
- [25] Li CH, Xiao Z, Tong JH, et al. EZH2 coupled with HOTAIR to silence MicroRNA-34a by the induction of heterochromatin formation in human pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(1): 120–129.
- [26] Xiao Z, Qu Z, Chen Z, et al. LncRNA HOTAIR is a prognostic biomarker for the proliferation and chemoresistance of colorectal cancer via MiR-203a-3p-mediated Wnt/ss-catenin signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(3): 1275–1285.
- [27] Huang X, Lu S. MicroR-545 mediates colorectal cancer cells proliferation through up-regulating epidermal growth factor receptor expression in HOTAIR long non-coding RNA dependent[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 431(1–2): 45–54.
- [28] Wu ZH, Wang XL, Tang HM, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is a powerful predictor of metastasis and poor prognosis and is associated with epithelial-mesenchymal transition in colon cancer[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(1): 395–402.
- [29] Li P, Zhang X, Wang L, et al. LncRNA HOTAIR contributes to 5FU resistance through suppressing miR-218 and activating NF-kappaB/TS signaling in colorectal cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 8: 356–369.
- [30] Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma[J]. *N Engl J Med*,

- 2014,371(26):2499–2509.
- [31] Song W,Zou SB. Prognostic role of lncRNA HOTAIR in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Clin Chim Acta,2016,463:169–173.
- [32] Xu F,Zhang J. Long non-coding RNA HOTAIR functions as miRNA sponge to promote the epithelial to mesenchymal transition in esophageal cancer[J]. Biomed Pharmacother,2017,90:888–896.
- [33] Chen FJ,Sun M,Li SQ,et al. Upregulation of the long non-coding RNA HOTAIR promotes esophageal squamous cell carcinoma metastasis and poor prognosis[J]. Mol Carcinog,2013,52(11):908–915.
- [34] Wang W,He X,Zheng Z,et al. Serum HOTAIR as a novel diagnostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mol Cancer,2017,16(1):75.
- [35] Van Cutsem E,Sagaert X,Topal B,et al. Gastric cancer[J]. Lancet,2016,388(10060):2654–2664.
- [36] Pan W,Liu L,Wei J,et al. A functional lncRNA HOTAIR genetic variant contributes to gastric cancer susceptibility[J]. Mol Carcinog,2016,55(1):90–96.
- [37] Zhang ZZ, Shen ZY, Shen YY, et al. HOTAIR long noncoding RNA promotes gastric cancer metastasis through suppression of poly r (C)-binding protein(PCBP)1[J]. Mol Cancer Ther,2015,14(5):1162–1170.
- [38] Feng X,Huang S. Effect and mechanism of lncRNA HOTAIR on occurrence and development of gastric cancer[J]. J Cell Biochem,2017[Epub ahead of print]. DOI:10.1002/jcb.26594.
- [39] Chen WM,Chen WD,Jiang XM,et al. HOX transcript antisense intergenic RNA represses E-cadherin expression by binding to EZH2 in gastric cancer[J]. World J Gastroenterol,2017,23(33):6100–6110.
- [40] Xu ZY,Yu QM,Du YA,et al. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR suppresses tumor invasion and reverses epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. Int J Biol Sci,2013,9(6):587–597.
- [41] Xue M,Chen LY,Wang WJ,et al. HOTAIR induces the ubiquitination of Runx3 by interacting with Mex3b and enhances the invasion of gastric cancer cells[J]. Gastric Cancer,2018,21(5):756–764.
- [42] Elsayed ET,Salem PE,Darwish AM,et al. Plasma long non-coding RNA HOTAIR as a potential biomarker for gastric cancer[J]. Int J Biol Markers,2018[Epub ahead of print]. DOI:10.1177/1724600818760244.
- [43] Wang P,Ouyang L,Zheng L,et al. Identifying hepatocellular carcinoma-related genes and pathways by system biology analysis[J]. Ir J Med Sci,2015,184(2):357–364.
- [44] Ding C,Cheng S,Yang Z,et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes cell migration and invasion via down-regulation of RNA binding motif protein 38 in hepatocellular carcinoma cells[J]. Int J Mol Sci,2014,15(3):4060–4076.
- [45] Gao JZ,Li J,Du JL,et al. Long non-coding RNA HOTAIR is a marker for hepatocellular carcinoma progression and tumor recurrence[J]. Oncol Lett,2016,11(3):1791–1798.
- [46] Zhang H,Diab A,Fan H,et al. PLK1 and HOTAIR accelerate proteasomal degradation of SUZ12 and ZNF198 during hepatitis B virus-induced liver carcinogenesis[J]. Cancer Res,2015,75(11):2363–2374.
- [47] Zhang H,Xing Z,Mani SK,et al. RNA helicase DEAD box protein 5 regulates polycomb repressive complex 2/Hox transcript antisense intergenic RNA function in hepatitis B virus infection and hepatocarcinogenesis[J]. Hepatology,2016,64(4):1033–1048.
- [48] Zhou JJ,Cheng D,He XY,et al. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR sensitizes hepatocellular carcinoma cell to cisplatin by suppressing the STAT3/ABC1 signaling pathway[J]. Oncol Lett,2017,14(6):7986–7992.
- [49] Zhou JJ,Cheng D,He XY,et al. Knockdown of HotaIR suppresses proliferation and cell cycle progression in hepatocellular carcinoma cell by downregulating CCND1 expression[J]. Mol Med Rep,2017,16(4):4980–4986.
- [50] Yang Z,Zhou L,Wu LM,et al. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation[J]. Ann Surg Oncol,2011,18(5):1243–1250.
- [51] Waddell N,Pajic M,Patch AM,et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer[J]. Nature,2015,518(7540):495–501.
- [52] Xie Z,Chen X,Li J,et al. Salivary HOTAIR and PVT1 as novel biomarkers for early pancreatic cancer[J]. Oncotarget,2016,7(18):25408–25419.
- [53] Yang SZ,XuF,Zhou T,et al. The long non-coding RNA HOTAIR enhances pancreatic cancer resistance to TNF-related apoptosis-inducing ligand[J]. J Biol Chem,2017,292(25):10390–10397.
- [54] Jiang Y,Li Z,Zheng S,et al. The long non-coding RNA HOTAIR affects the radiosensitivity of pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating the expression of Wnt inhibitory factor 1[J]. Tumour Biol,2016,37(3):3957–3967.
- [55] Siegel R,Desantis C,Jemal A. Colorectal cancer statistics,2014[J]. CA Cancer J Clin,2014,64(2):104–117.
- [56] Yang XD,Xu HT,Xu XH,et al. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR inhibits proliferation and invasiveness and improves radiosensitivity in colorectal cancer[J]. Oncol Rep,2016,35(1):479–487.
- [57] Luo ZF,Zhao D,Li XQ,et al. Clinical significance of HOTAIR expression in colon cancer[J]. World J Gastroenterol,2016,22(22):5254–5259.
- [58] Zhao W,Song M,Zhang J,et al. Combined identification of long non-coding RNA CCAT1 and HOTAIR in serum as an effective screening for colorectal carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol,2015,8(11):14131–14140.

(责任编辑:唐秋姗)