

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.031

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.031>

## HOTAIR 在卵巢上皮性癌中的作用机制研究进展

夏继珍 综述 刘鑫, 柳英兰 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院妇科三科, 哈尔滨 150001)

**[摘要]** 卵巢癌是女性生殖系统中致死率最高的恶性肿瘤, 其早期诊断十分困难, 尽管手术方式及辅助治疗手段不断在改进, 病死率仍居高不下。因此, 寻找新的肿瘤标志物和治疗靶点在卵巢癌研究领域方兴未艾。同源盒基因转录反义RNA(homeobox gene transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR)是研究最多的长链非编码RNA之一, 在卵巢癌中异常表达。作为一类新型的致癌或抑癌因子, 可通过多种机制调控肿瘤进展, 可作为卵巢癌可靠的新治疗靶点。

**[关键词]** 长链非编码RNA; 同源盒基因转录反义RNA; 卵巢上皮性癌

## Research progress in the action mechanism of HOTAIR in epithelial ovarian cancer

XIA Jizhen, LIU Xin, LIU Yinglan

(Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract** Ovarian cancer is the most fatal malignant tumor in the female reproductive system, and its early diagnosis is very difficult. Despite the continuous improvement of surgical methods and adjuvant therapies, the mortality rate remains high. Therefore, the search for new tumor markers and therapeutic targets is in the ascendant in the field of ovarian cancer research. Homeobox gene transcript antisense intergenic RNA (HOTAIR) is one of the most studied long non-coding RNA, which is abnormally expressed in ovarian cancer. As a new type of carcinogenic or inhibitory factor, it can regulate tumor progression through a variety of mechanisms and can be used as a reliable new therapeutic target for ovarian cancer.

**Keywords** long non-coding RNA; homeobox gene transcript antisense intergenic RNA; epithelial ovarian cancer

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一, 早期无明显症状, 病变不易被发现, 晚期治疗的局限性及疾病的快速进展、转移和复发使其致死率居妇科恶性肿瘤之首<sup>[1]</sup>。卵巢上皮性

癌为卵巢癌最常见的组织学类型, 5年生存率为35%~57%。卵巢上皮性癌中最常见的是浆液性癌, 有文献[2]报道大多数浆液性癌被确诊时为III期(51%)或IV期(29%), 严重威胁着女性的健康

收稿日期 (Date of reception): 2020-09-13

通信作者 (Corresponding author): 柳英兰, Email: liuyinglan1975@163.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省卫生健康委科研课题 (2020-108)。This work was supported by the Scientific Research Project of Heilongjiang Health and Health Commission, China (2020-108).

和生命。因此,探索卵巢癌发生、发展的分子机制,寻找新型诊断标志物及治疗靶点,提高卵巢上皮性癌早期诊断率及生存率刻不容缓。研究<sup>[3-5]</sup>表明:长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)同源盒基因转录反义RNA(homeobox gene transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR)表达异常与多种肿瘤的恶性进展和预后不良密切相关,如在肝癌<sup>[3]</sup>、胰腺癌<sup>[4]</sup>、宫颈癌<sup>[5]</sup>等多个肿瘤组织中均高表达,并影响肿瘤的发生发展及临床治疗。目前,已经有许多关于HOTAIR在卵巢癌中异常表达的机制被发现,探索这些异常分子机制有可能为卵巢癌的诊疗提供新线索。本文就HOTAIR在卵巢癌发生、发展中的作用、相关机制及潜在的临床意义综述如下。

## 1 LncRNA-HOTAIR 概述

LncRNA是一组长度超过200核苷酸转录本,序列保守性较低且具有多种调控功能的内源性单链RNA分子,缺乏或无开放阅读编码框<sup>[6]</sup>,起初被认为是基因转录过程中的“垃圾”,是转录过程中的副产物。随着基因组和转录学技术的日益普及,对功能性lncRNA的研究呈现爆炸性增长。近年不少研究<sup>[7-8]</sup>表明:lncRNA广泛参与机体多种复杂的生物学行为过程,在许多疾病细胞中呈现异常表达,参与细胞内稳态的各个方面,如增殖、凋亡、迁移及耐药等。作为lncRNA家族中的一员,HOTAIR在2007年首次被发现,是位于人类第12号染色体同源盒基因(homeobox gene, HOX)C基因座的一种特殊lncRNA,命名为HOTAIR<sup>[9]</sup>。HOTAIR的非蛋白质编码部分在癌症发生和转移中的重要性已被越来越多的人所认识<sup>[10]</sup>,HOTAIR还可作为组蛋白修饰复合物的支架。研究<sup>[11-12]</sup>表明:HOTAIR能够在5'末端与多梳抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)结合,HOTAIR的3'末端可与组蛋白去甲基化酶复合物[赖氨酸特异性脱甲基酶 1(lysine specific demethylase 1, LSD1)/抑制元素1-沉默转录因子(repressor element 1-silencing transcription factor, REST)/REST辅助抑制因子(corepressor of REST, CoREST)]结合。HOTAIR可作为连接PRC2与LSD1的分子支架,HOTAIR-PRC2-LSD1复合物作用于特定的基因位点,并通过染色体组蛋白H3第27位赖氨酸三甲基化(H3K27me3)和组蛋白H3第4位赖氨酸二去甲基化(H3K4me2),抑制转录

过程,引起目标基因(包括HOXD基因簇)的表观遗传学改变,导致靶基因沉默,从而起到促进肿瘤恶性生物学行为的作用。

## 2 HOTAIR 在卵巢上皮性癌发生和发展中的作用机制

虽然HOTAIR在卵巢上皮性癌中的具体作用机制尚未明确阐明,但HOTAIR及其相关分子的改变对进一步探索卵巢上皮性癌的发病机制从而寻找治疗靶点有非常重要的意义。以下将从HOTAIR在卵巢癌细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移和耐药等各个恶性行为方面的作用机制进行阐述(表1)。

### 2.1 HOTAIR 参与卵巢上皮性癌的增殖、迁移及侵袭

卵巢上皮性癌细胞的恶性增殖对疾病的治疗及预后均有影响。HOTAIR可参与肿瘤增殖,加快病程进展。Chang等<sup>[13]</sup>发现:在卵巢癌组织中,周期蛋白D1(cyclin D1, CCND1)和周期蛋白D2(cyclin D2, CCND2)水平均较高,与HOTAIR水平呈正相关。HOTAIR通过负性调节miR-206的表达,增强CCND1和CCND2的表达,进而刺激卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭,加快细胞周期进程。LncRNA-HOTAIR不仅通过靶向基因,还可通过海绵微小RNA(microRNA, miRNA)调控卵巢上皮性癌细胞的迁移、侵袭和转移。miRNA异常表达与肿瘤恶性进展息息相关<sup>[29-32]</sup>。对分子机制的研究表明:在卵巢上皮性癌细胞中,HOTAIR扮演着内源性竞争RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)的角色,通过“海绵效应”竞争性结合miRNAs,如HOTAIR可通过竞争miR-373结合而正向调节Rab蛋白家族22a的表达<sup>[14]</sup>,还可通过激活NF- $\kappa$ B-HOTAIR生物轴负向调控卵巢癌细胞miR-194-5p的表达<sup>[19,21]</sup>,也可以作为ceRNA调控磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)的表达<sup>[16]</sup>,最终促进卵巢上皮性癌细胞的恶性生物学行为。Xun等<sup>[15]</sup>研究表明:沉默HOTAIR后可通过海绵化miR-618来阻断PI3K/AKT信号通路,抑制体内肿瘤细胞的生长。还有研究<sup>[22-23]</sup>表明:HOTAIR在肿瘤组织中显著上调,且与抑癌基因同源性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)呈负相关,与PI3K和AKT呈正相关。HOTAIR的高表达可通过与PTEN结合进而激活PI3K/AKT信号通路,促进细胞增殖,抑制凋亡。但这些实验仍具有一定局限性。首先,不排

除存在其他lncRNAs作为ceRNAs来调节卵巢癌进展中关键基因的表达。其次, HOTAIR可以同时结合大量的miRNAs, 其中一些也可以影响卵巢癌的发展。精准的调节机制仍有待进一步挖掘, 但可以肯定的是, HOTAIR可以作为ceRNA参与卵巢上皮性癌的增殖、迁移及侵袭, 这为卵巢上皮性癌的治疗提供新的研究方向和治疗靶点。

## 2.2 HOTAIR 参与卵巢上皮性癌细胞自噬和凋亡

随着对自噬的不断深入探索, 越来越多研究<sup>[33-35]</sup>表明: 自噬相关因子与卵巢上皮性癌的发生发展甚至耐药性的产生密切相关。而HOTAIR在细胞自噬的研究中也发挥着重要作用。Yu等<sup>[25]</sup>通过下调卵巢上皮性癌细胞中HOTAIR的表达, 同时给予顺铂刺激后发现: 卵巢上皮性癌细胞增殖和自噬均受到抑制, 且细胞凋亡增加。由此可

见, 下调HOTAIR的表达可通过减少自噬相关基因(autophagy-related gene, ATG)7的表达来抑制自噬, 从而提高顺铂对卵巢上皮性癌的治疗效果。ATG7还通过结合和激活泛素样蛋白如ATG12和ATG8来调节自噬体组装<sup>[26]</sup>。Wang等<sup>[36]</sup>的研究也发现: HOTAIR沉默后, 微管相关蛋白1A/1B轻链3B(microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3B, MAP1LC3B)、BECLIN1/ATG3和ATG7表达下调, 自噬受到抑制。肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭均受到抑制, 细胞凋亡率增加, 对顺铂的敏感性增强。一些癌细胞可能会产生耐药性或通过自噬增强促进肿瘤生长<sup>[37]</sup>。虽然已经证实HOTAIR可以诱导肿瘤自噬<sup>[38]</sup>, 但是HOTAIR是否可以通过调节顺铂诱导的自噬来影响细胞生长尚未在卵巢癌中得到十分明确的证实, 其在卵巢上皮性癌中参与自噬的调控过程仍存在很大的研究潜力。

表1 HOTAIR在卵巢癌增殖、凋亡、迁移、侵袭及耐药中的作用机制

Table 1 Action mechanisms of HOTAIR in proliferation, apoptosis, migration, invasion, metastasis and drug resistance of ovarian cancer

机制	下游调控因子	参考文献	HOTAIR对肿瘤的影响
作为竞争性内源RNA	miR-206	Chang等 <sup>[13]</sup>	增殖(+)、迁移(+)、侵袭(+)
	miR-373	Zhang等 <sup>[14]</sup>	增殖(+)、迁移(+)、侵袭(+)
	miR-618	Xun等 <sup>[15]</sup>	增殖(+)、凋亡(-)、迁移(+)、侵袭(+)
	miR-214 or miR-217	Dong等 <sup>[16]</sup>	增殖(+)、迁移(+)、侵袭(+)
	miR-138-5p	Zhang等 <sup>[17]</sup>	增殖(+)、耐药(+)
	miR-206	Zhang等 <sup>[18]</sup>	增殖(+)、耐药(+)
调控信号通路	NF-κB	Bai等 <sup>[19]</sup> , Harrington等 <sup>[20]</sup> , Özeş等 <sup>[21]</sup>	增殖(+)、迁移(+)、侵袭(+)、耐药(+)
	PI3K/AKT	Zhang等 <sup>[22]</sup> , Qin等 <sup>[23]</sup>	增殖(+)、凋亡(-)、迁移(+)、侵袭(+)、耐药(+)
	Wnt/β-catenin pathway	Li等 <sup>[24]</sup>	增殖(+)、转移(+)、耐药(+)
调控自噬	ATG7/ATG3	Yu等 <sup>[25]</sup>	凋亡(-)、耐药(+)
	ATG12/ATG8	Yamaguchi等 <sup>[26]</sup>	耐药(+)
EMT	Wnt/β-catenin pathway	Li等 <sup>[24]</sup>	增殖(+)、凋亡(-)、迁移(+)、侵袭(+)
	cyclin D1、c-myc	Lou等 <sup>[27]</sup>	增殖(+)、迁移(+)、侵袭(+)
	MMPS	Tripathi等 <sup>[28]</sup>	增殖(+)、迁移(+)、侵袭(+)

### 2.3 HOTAIR 参与卵巢上皮性癌细胞耐药

卵巢上皮性癌一线治疗包括肿瘤切除手术和化学治疗(以下简称化疗)方案的结合。然而, 由于耐药性的进展, 肿瘤复发后的治疗变得更加复杂。耐药与许多机制有关, 包括外排转运蛋白、凋亡失调、自噬、肿瘤干细胞、表观遗传学和上皮-间充质转化等<sup>[39-41]</sup>。顺铂耐药仍然是女性卵巢癌预后不良的主要原因之一。Li等<sup>[24]</sup>研究发现: HOTAIR在卵巢癌中表达升高与化疗耐药呈正相关。在体内和体外, HOTAIR通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin途径诱导细胞对顺铂产生耐药性, 而Wnt/ $\beta$ -catenin抑制剂XAV939可以逆转这种耐药。Zhang等<sup>[18]</sup>研究发现: 卵巢癌干细胞(ovarian cancer stem cells, OCSCs)可能介导了化疗耐药和复发, HOTAIR可通过解除miR-206介导的T-box转录因子在OCSCs中表达的抑制, 进而导致卵巢癌患者对顺铂的耐药性升高。Zhang<sup>[17]</sup>等发现: HOTAIR在DDP耐药细胞中上调, 可作为miR-138-5p的海绵, 阻止其与zeste基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)和去乙酰化酶SIRT1(sirtuin 1)结合, 从而促进卵巢癌细胞对DDP的耐药。NF- $\kappa$ B信号通路是卵巢癌的主导者和指挥者, 促进化疗耐药及肿瘤干细胞维持、转移和免疫逃逸<sup>[20]</sup>。研究<sup>[21]</sup>表明: NF- $\kappa$ B-HOTAIR生物轴在DNA损伤反应过程中驱动了一个正反馈环, 从而导致NF- $\kappa$ B持续激活和持续的DNA损伤信号, 这一过程加快了卵巢癌细胞衰老, 同时产生化疗耐药。因此, 从HOTAIR入手, 通过降低内源性HOTAIR的表达进而调控与卵巢上皮性癌相关的信号转导通路, 抑制肿瘤的进展, 这也将是卵巢癌治疗的新思路。

### 3 HOTAIR 在卵巢上皮性癌中的临床应用价值

HOTAIR可通过参与竞争内源性RNA、激活信号通路、调控自噬等机制从而影响卵巢上皮性癌的增殖、迁移、分化、耐药、自噬等恶性生物学行为。HOTAIR在卵巢上皮癌的早期诊断、预后和化疗方面具有重大意义。

李洋等<sup>[42]</sup>通过检测卵巢癌患者血清中lncRNA-HOTAIR的表达也发现: lncRNA-HOTAIR在卵巢上皮癌患者的血清中高表达, 其表达水平与卵巢上皮癌患者的临床病理特征具有显著相关性。并且lncRNA-HOTAIR的表达与卵巢癌患者的肿瘤病理分级、远处转移以及国际妇产科协会(International Federation of Gynecology and

Obstetrics, FIGO)分期明显相关。Toy等<sup>[43]</sup>也通过荟萃分析得出: HOTAIR在多种恶性肿瘤(如卵巢癌)中表达上调, 且与不良预后有密切关系, HOTAIR可以作为预测多种癌症生存率的潜在生物标志物。目前, 临床上可在大量的临床活检标本中检测到HOTAIR表达异常, 且其与肿瘤的增殖、转移及预后关系密切<sup>[44]</sup>, 提示着HOTAIR可作为新的潜在肿瘤预后分子标志物。进一步研发高特异性及敏感性的HOTAIR检测试剂盒对恶性肿瘤的临床早期诊断、预后预测等具有重要的应用价值。目前, 基于RNA的治疗, 包括RNA分子作为药物和RNA靶向小分子应用于恶性肿瘤的靶向治疗, 在临床前研究阶段已经取得了不错的进展<sup>[45]</sup>。随着对RNA功能及其在疾病中的关键作用的进一步探索, 以及RNA相关技术的发展, 基于RNA靶向治疗的新疗法有望实现在临床中的广泛应用。

### 4 结语

HOTAIR的异常表达与卵巢上皮性癌的恶性进展、预后不良及化疗耐药等关系十分密切, 干预肿瘤细胞HOTAIR在细胞核内的表达可能成为卵巢上皮性癌患者基因治疗的研究方向。但是, 由于对HOTAIR与卵巢上皮性癌更深层次的研究尚未完全成熟, HOTAIR在卵巢上皮性癌中的基因表达谱尚不完全清楚, 与miRNA之间的生物学信息网络尚未完全建立, 并且相关作用机制也大多仅停留在细胞层面, 对深层分子机制的认识非常有限, 因此, 通过进一步探索HOTAIR与相关靶基因的潜在联系, 以及HOTAIR与肿瘤细胞的自噬、耐药等之间的相关性, 能够帮助更明确地阐述HOTAIR在卵巢上皮性癌恶性进展中的机制。总之, 深入了解HOTAIR在卵巢上皮性癌发生发展中的作用机制, 为卵巢上皮性癌的早期诊断、预后评估以及临床治疗提供可靠的理论基础, 将有助于研发基于HOTAIR的卵巢上皮性癌精准诊疗方案, 促进其尽早应用于肿瘤临床。

### 参考文献

1. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(5): 363-385.
2. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 284-296.

3. 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.
4. Jiang D, Xu L, Ni J, et al. Functional polymorphisms in lncRNA HOTAIR contribute to susceptibility of pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1): 47.
5. Guo X, Xiao H, Guo S, et al. Long noncoding RNA HOTAIR knockdown inhibits autophagy and epithelial-mesenchymal transition through the Wnt signaling pathway in radioresistant human cervical cancer HeLa cells[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 3478-3489.
6. Yu AD, Wang Z, Morris KV. Long noncoding RNAs: A potent source of regulation in immunity and disease[J]. *Immunol Cell Biol*, 2015, 93(3): 277-283.
7. Gao Y, Li X, Zhi H, et al. Comprehensive characterization of somatic mutations impacting lncRNA expression for pan-cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 66-79.
8. Oncul S, Amero P, Rodriguez-Aguayo C, et al. Long non-coding RNAs in ovarian cancer: Expression profile and functional spectrum[J]. *RNA Biol*, 2020, 17(11): 1523-1534.
9. 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.
10. Elsayed AM, Amero P, Salama SA, et al. Back to the Future: Rethinking the great potential of lncRNAs for optimizing chemotherapeutic response in ovarian cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2406.
11. 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.
12. Majello B, Gorini F, Saccà CD et al. Expanding the role of the histone lysine-specific demethylase LSD1 in cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(3): 324.
13. Chang L, Guo R, Yuan Z, et al. LncRNA HOTAIR regulates CCND1 and CCND2 expression by sponging miR-206 in ovarian cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(4): 1289-1303.
14. Zhang Z, Cheng J, Wu Y, et al. LncRNA HOTAIR controls the expression of Rab22a by sponging miR-373 in ovarian cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3): 2465-2472.
15. Xun J, Wang C, Yao J, et al. Long non-coding RNA HOTAIR modulates KLF12 to regulate gastric cancer progression via PI3K/ATK signaling pathway by sponging miR-618[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10323-10334.
16. Dong L, Hui L. HOTAIR promotes proliferation, migration, and invasion of ovarian cancer SKOV3 cells through regulating PIK3R3[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 325-331.
17. Zhang Y, Ai H, Fan X, et al. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR reverses cisplatin resistance of ovarian cancer cells through inhibiting miR-138-5p-regulated EZH2 and SIRT1[J]. *Biol Res*, 2020, 53(1): 18.
18. Zhang Y, Guo J, Cai E, et al. HOTAIR maintains the stemness of ovarian cancer stem cells via the miR-206/TBX3 axis[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 395(2): 112218.
19. Bai R, Dou K, Wu Y, et al. The NF- $\kappa$ B modulated miR-194-5p/IGF1R/PPF1BP axis is crucial for the tumorigenesis of ovarian cancer[J]. *J Cancer*, 2020, 11(12): 3433-3445.
20. Harrington BS, Annunziata CM. NF- $\kappa$ B signaling in ovarian cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8): 1182.
21. Özeş AR, Miller DF, Ozes ON, et al. NF- $\kappa$ B-HOTAIR axis links DNA damage response, hemoresistance and cellular senescence in ovarian cancer[J]. *Oncogene*, 2016, 35(41): 5350-5361.
22. Zhang XH, Hu P, Xie YQ, et al. Long noncoding RNA HOTAIR promotes endometrial carcinoma cell proliferation by binding to PTEN via the activating phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway[J]. *Mol Cell Biol*, 2019, 39(23): 00251-19.
23. Qin J, Fu M, Wang J, et al. PTEN/AKT/mTOR signaling mediates anticancer effects of epigallocatechin-3-gallate in ovarian cancer[J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(6): 1885-1896.
24. Li J, Yang S, Su N, et al. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR leads to chemoresistance by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in human ovarian cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 2057-2065.
25. Yu Y, Zhang X, Tian H, et al. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR increases cisplatin sensitivity in ovarian cancer by inhibiting cisplatin-induced autophagy[J]. *J BUON*, 2018, 23(5): 1396-1401.
26. Yamaguchi M, Satoo K, Suzuki H, et al. Atg7 activates an autophagy-essential ubiquitin-like protein Atg8 through multi-step recognition[J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(3): 249-257.
27. Lou Y, Jiang H, Cui Z, et al. Linc-ROR induces epithelial-to-mesenchymal transition in ovarian cancer by increasing Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 69983-69994.
28. Tripathi MK, Doxtater K, Keramatnia F, et al. Role of lncRNAs in ovarian cancer: Defining new biomarkers for therapeutic purposes[J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(9): 1635-1643.
29. Acunzo M, Romano G, Wernicke D, et al. MicroRNA and cancer--a brief overview[J]. *Adv Biol Regul*, 2015, 57: 1-9.
30. Ying SY, Chang DC, Lin SL. The MicroRNA[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1733: 1-25.
31. Trzybulska D, Vergadi E, Tsatsanis C. MiRNA and other non-coding RNAs as promising diagnostic markers[J]. *EJIFCC*, 2018, 29(3): 221-226.
32. Hao NB, He YF, Li XQ, et al. The role of miRNA and lncRNA in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 81572-81582.
33. Liang F, Ren C, Wang J, et al. The crosstalk between STAT3 and p53/RAS signaling controls cancer cell metastasis and cisplatin resistance via the Slug/MAPK/PI3K/AKT-mediated regulation of EMT and

- autophagy[J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(10): 59.
34. Hu Z, Cai M, Zhang Y, et al. MiR-29c-3p inhibits autophagy and cisplatin resistance in ovarian cancer by regulating FOXP1/ATG14 pathway[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(2): 193-206.
  35. Zhou J, Jiang YY, Chen H, et al. Tanshinone I attenuates the malignant biological properties of ovarian cancer by inducing apoptosis and autophagy via the inactivation of PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(2): e12739.
  36. Wang X, Liu W, Wang P, et al. RNA interference of long noncoding RNA HOTAIR suppresses autophagy and promotes apoptosis and sensitivity to cisplatin in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(10): 930-937.
  37. Pérez-Hernández M, Arias A, Martínez-García D, et al. Targeting autophagy for cancer treatment and tumor chemosensitization[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10): 1599.
  38. Barangi S, Hayes AW, et al. The therapeutic role of long non-coding RNAs in human diseases: A focus on the recent insights into autophagy[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 22-29.
  39. Han X, Liu D, Zhou Y, et al. The negative feedback between miR-143 and DNMT3A regulates cisplatin resistance in ovarian cancer[J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(1): 227-237.
  40. Wang Z, Wang H, Guo H, et al. The circadian rhythm and core gene *Period2* regulate the chemotherapy effect and multidrug resistance of ovarian cancer through the PI3K signaling pathway[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(11): BSR20202683.
  41. Freimund AE, Beach JA, Christie EL, et al. Mechanisms of drug resistance in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(6): 983-996.
  42. 李洋, 孙世忠. 卵巢癌患者血清中长链非编码RNA HOTAIR的表达及其临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(24): 4406-4409.  
LI Yang, SUN Shizhong. Expression and clinical significance of lncRNA HOTAIR in the serum of patients with ovarian cancer[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2019, 27(24): 4406-4409.
  43. Toy HI, Okmen D, Kontou PI, et al. HOTAIR as a prognostic predictor for diverse human cancers: A meta- and bioinformatics analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6): 778.
  44. Yuan C, Ning Y, Pan Y. Emerging roles of HOTAIR in human cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(5/6): 3235-3247.
  45. Yu AM, Choi YH, Tu MJ. RNA drugs and RNA targets for small molecules: principles, progress, and challenges[J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(4): 862-898.

本文引用: 夏继珍, 刘鑫, 柳英兰. HOTAIR在卵巢上皮性癌中的作用机制研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(1): 209-214. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.031

**Cite this article as:** XIA Jizhen, LIU Xin, LIU Yinglan. Research progress in the action mechanism of HOTAIR in epithelial ovarian cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(1): 209-214. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.031