

长链非编码RNA HOTAIR在肝细胞癌中的分子机制及临床应用研究进展

李长虹¹, 刘 涛^{2*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院肝胆外科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月27日; 发布日期: 2025年6月6日

摘 要

长链非编码RNA HOX转录反义RNA (HOTAIR)能够从多种机制参与肝癌的生物学进程, 导致肝癌患者预后不良。研究发现, HOTAIR在肝癌细胞中表达量增高, 其表达水平与肝癌的肿瘤分期密切相关, 可能是肝癌早期诊断的肿瘤分子标记物。另外, 敲低HOTAIR可以从多种途径抑制肝癌细胞的侵袭和转移, 调控HOTAIR的表达可能是肝癌靶向治疗的新思路。本文系统综述了HOTAIR在HCC发生发展中的分子机制及其作为新型生物标志物和治疗靶点的潜力, 为HCC的精准诊疗提供了理论依据和转化方向。

关键词

HOTAIR, 肝癌, 肿瘤标记物, LncRNA, 靶向治疗

Research Advances on the Molecular Mechanisms and Clinical Applications of Long Non-Coding RNA HOTAIR in Hepatocellular Carcinoma

Changhong Li¹, Tao Liu^{2*}

¹School of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: May 5th, 2025; accepted: May 27th, 2025; published: Jun. 6th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 李长虹, 刘涛. 长链非编码 RNA HOTAIR 在肝细胞癌中的分子机制及临床应用研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 281-287. DOI: 10.12677/jcpm.2025.43344

Abstract

The long non-coding RNA H0X transcript antisense RNA (HOTAIR) participates in the biological processes of hepatocellular carcinoma (HCC) through multiple mechanisms, leading to poor prognosis in patients. Studies have found that HOTAIR is upregulated in HCC cells, and its expression level is closely associated with tumor stage, suggesting its potential as a molecular biomarker for early HCC diagnosis. Moreover, knockdown of HOTAIR can inhibit HCC cell invasion and metastasis through various pathways, indicating that modulating HOTAIR expression may represent a novel therapeutic strategy for HCC. This review systematically summarizes the molecular mechanisms of HOTAIR in HCC progression and its potential as a new biomarker and therapeutic target, providing a theoretical foundation and translational direction for the precise diagnosis and treatment of HCC.

Keywords

HOTAIR, Hepatocellular Carcinoma, Molecular Biomarker, LncRNA, Targeted Therapy

Copyright © 2025 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

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种常见的严重威胁人类健康的恶性肿瘤,具有较高的致死率[1]。目前为止,消融和肝切除是治疗早期肝癌有效方法,然而,很多肝癌患者在诊断时已经出现了肝内或远处转移,已丧失最佳的手术时机,因此,肝癌的早发现和早诊断在肝癌的治疗中尤为重要[2]。传统影像学方法对肝癌的早期诊断灵敏度不高,所以,肝癌的早期诊断只能依赖于肿瘤分子标记物[3]。目前,临床中用于肝癌早期诊断的肿瘤分子标记物主要是血清甲胎蛋白(AFP),但是,AFP在肝癌的早期诊断中敏感性较低[4]。因此,亟需寻找一种新型的分子标记物用于肝癌的早期诊断。研究表明,HOTAIR可以通过促进蛋白质-蛋白质相互作用、调节微小RNA的表达等方式来促进肝癌的迁移和侵袭,其与肝癌患者的预后不良密切相关[5][6]。所以HOTAIR可能是一种新型的肝癌肿瘤分子标记物。

2. HOTAIR 介绍

长链非编码RNA(lncRNA)是一类长度在200~100000个碱基之间的非编码RNA分子。这类RNA虽然不具备蛋白质编码功能,却在多种人类疾病的病理生理过程中发挥着重要调控作用。研究显示,lncRNA在恶性肿瘤如肝细胞癌的发生发展中具有关键作用,能够显著影响肿瘤细胞的增殖能力、侵袭特性以及转移潜能等恶性生物学行为[7]。HOTAIR是第一个被发现的可通过反式调控下游基因表达的LncRNA,位于人类染色体12q13.13区域,编码2.2kb长链非编码RNA分子[8]。HOTAIR被广泛认为是一种与多种癌症有关的功能性LncRNA,具有复杂的生物学功能,基因遗传变异可以影响自身结构改变,从而影响转录和表达,进而干扰下游靶基因的功能,与下游靶基因的遗传变异共同促进肝癌发生发展[9]。HOTAIR在不同的癌细胞中起致癌分子的作用,因此其表达水平可作为诊断和治疗多种癌症(如乳腺癌、前列腺癌、肝癌和卵巢癌等)的潜在生物标志物[10]。高表达的HOTAIR在HCC中促进了肝癌细胞的侵袭和转移,导致肝癌复发,影响患者的预后,并缩短了患者的生存时间[5]。因此,HOTAIR作为一种潜在的肝癌早期诊断标记物具有重要的研究和临床应用价值,为肝癌的诊断和治疗提供了新的思路。

3. HOTAIR 在肝癌中的作用机制

3.1. HOTAIR 通过特定蛋白或 miRNA 作用于肝癌

骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)是一种分泌型磷酸糖蛋白,干扰素调节因子-1(interferon regulatory factor-1, IRF1)具有肿瘤抑制作用,通过抑制靶基因的启动子活性来抑制肿瘤细胞的生长,OPN 通过 PI3K/AKT 通路抑制 IRF1 的表达,而 IRF1 可以结合 HOTAIR 启动子区并降低其转录活性,所以,OPN 作可以通过降低 IRF1 的抑制作用来刺激 HOTAIR 的表达[11]。研究表明,抑制 HOTAIR 能够上调肝癌细胞中 RNA 结合基序蛋白 38 (RBM38)的表达,而 RBM38 在肝细胞癌(HCC)中的表达水平显著低于癌旁组织。敲除 RBM38 基因可逆转 HOTAIR 下调对肝癌细胞恶性表型的抑制作用,这表明 HOTAIR 通过抑制 RBM38 的表达来促进肝癌细胞的迁移和侵袭[12]。另外, HOTAIR 还通过 LSD1 (组蛋白去甲基化酶)促进肝细胞癌的进展, LSD1 是肝细胞癌发生的重要调节因子,其表达上调与肝癌患者预后不良密切相关, B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl2)和 c-Myc 是可刺激肿瘤发生发展的癌基因,数据表明,在 Bcl2 和 c-Myc 下调之后, LSD1 被沉默,这表明 LSD1 可能通过刺激 Bcl2 和 c-Myc 的表达而发挥促肿瘤作用[13]。HOTAIR 还可以通过促进 EMT 效应分子的表达来触发 EMT,其效应分子之一就是质金属蛋白酶(MMPs), MMPs 是肝癌细胞侵袭和转移表型的关键调节因子, HOTAIR 可能通过参与 MMPs 的基因表达来促进 EMT [14]。HOTAIR 是研究最广泛的 lncRNA 之一,其促进蛋白质-蛋白质相互作用可以通过多种途径如表观遗传重编程、蛋白质稳定性和信号转导等影响肝癌的生物学过程,还通过调节微小 RNA 的表达和功能来促进肝癌的进展[14]。全面了解 HOTAIR 在 HCC 中的分子机制对 HCC 的早期诊断、临床预后和靶向治疗具有重要意义。HOTAIR 中潜在的功能 SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) rs12427129 和 rs3816153 是 HCC 的主要遗传易感因素,可能在 HCC 易感性中发挥重要作用[15]。HOTAIR 通过靶向 miR-214-3p 调节 HCC 细胞中 FLOT1 (Flotillin 1)的表达, HOTAIR 和 FLOT1 的下调以及 miR-214-3p 的上调抑制了肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移, HOTAIR 低表达通过上调 miR-214-3p 抑制 FLOT1 的表达,从而抑制体内肝脏肿瘤的生长, HOTAIR/mi-R214-3p/FLOT1 轴影响 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭[16]。研究表明, HOTAIR 在肝癌组织和细胞系(Hep3B 和 Huh-7)中表达上调,通过负调控 miR-217-5p 的表达($r^2 = 0.1867$, $p = 0.0171$)在肝癌的细胞增殖、迁移、侵袭和上皮-间质转化(EMT)中发挥重要的作用。Liu 等[16]人研究表明, HOTAIR 可以通过与 miR-214-3p 的内源性竞争间接调节 FLOT1 的表达,抑制 HOTAIR 表达后可通过 miR-526b-3p/DHX33 轴抑制 HCC 细胞增殖、迁移和侵袭,并促进细胞凋亡在肝癌的发生发展中发挥重要的作用。此外,在肝癌在组织和细胞系中 HOTAIR 和 DHX33 的表达呈正相关, HOTAIR 通过与 miR-526b-3p 直接结合调控其下游靶标 DHX33 的表达,进而调节肝癌细胞的恶性生物学行为,在肝癌的发生发展中发挥重要的作用[17]。

3.2. HOTAIR 的高表达对肝癌的作用

另外, HOTAIR 在 HCC 中高表达也是导致肝癌患者预后不良的机制之一。HOTAIR 在肝癌中的表达水平与肿瘤的大小密切相关, HOTAIR 过表达促进了 HCC 细胞自噬的激活,而 HOTAIR 敲低则抑制了自噬的激活, HOTAIR 过表达通过上调 HCC 细胞中自噬相关 3 (ATG3)和 ATG7 的表达激活肝癌细胞的自噬,从而促进 HCC 细胞增殖[18]。HOTAIR 在肝癌组织中表达量增加,且 HOTAIR 与 NUA1(NUAK family kinase 1)之间存在显著正相关, miR-145-5p 下调,与 HOTAIR、NUAK1 呈负相关, HOTAIR 敲低、miR-145-5p 上调和 NUA1 抑制均可抑制 SNU-387 和 HepG2 细胞的迁移、侵袭和转移,逆转上皮细胞向间质细胞的转化, HOTAIR 募集并结合 PRC2 (EZH2)表观遗传地抑制 miR-145-5p,而 miR-145-5p 控制靶标 NUA1,从而促进肝癌细胞 EMT 过程并加速肿瘤转移, HOTAIR/miR-145-5p/NUAK1 轴作为 EMT

调节因子在控制肝癌侵袭转移过程中发挥重要作用, 可能是重要的靶点[6]。

3.3. HOTAIR 与肝癌的癌前病变

肝癌癌前病变是指在慢性肝病背景下, 肝脏出现一定的组织结构和细胞形态上的异型性, 包括 DLC、腺瘤样增生、肝硬化和肝纤维化等[19]。在肝癌的癌前病变方面, HOTAIR 不仅能够增强 HBV 的转录、复制能力, 也能参与亚硝酸盐诱导的肝纤维化, 从而促进 HCC 的进展。Ren 等[20]发现较高水平的 HOTAIR 表达与较高的 ALT/AST 水平相关, 并与 HBsAg 和 HBV DNA 水平呈正相关, HOTAIR 通过调节 cccDNA 结合 SP1 的水平来提高 HBV 启动子的活性, 从而促进 HBV 的转录和复制, HOTAIR 的表达与 HBV 的临床病理和生理特征相关, 基于其增强 HBV 转录和复制的能力, HOTAIR 可以作为一种新的 HBV 诊断生物标志物。HOTAIR 通过 miR-17-5p 调控 Th17 细胞分化参与亚硝酸盐诱导的肝纤维化, 亚硝酸盐通过 HOTAIR 下调 miR-17-5p 促进 ROR γ t 介导的 Th17 细胞分化, 并增加细胞因子 IL-17A 的分泌, 从而激活造血干细胞, 活化的造血干细胞促进肝纤维化[21]。所以, HOTAIR 可通过多种机制调控肝癌细胞的恶性生物学行为, 在肝癌的发生发展中发挥重要的作用, 这为肝癌的诊断和治疗提供了新的思路和研究方向。

4. HOTAIR 可能是肝癌的诊断标记物

目前, HCC 最常用的诊断标志物包括甲胎蛋白(AFP)、去 γ -羧基凝血酶原、AFP 晶状体烹饪凝集素-3 和高尔基蛋白, 然而, 这些传统的血清标志物对 HCC 的早期诊断灵敏度和特异度均较低[22]。而 HOTAIR 的高表达水平与 III 期和 IV 期肿瘤有关, 在早期筛查 HCC 时拥有较高的特异性和灵敏度, 预示着 HCC 患者的预后不良, 可能为 HCC 提供一个新的诊断指标[23][24]。HOTAIR 和 ATG-7 基因可作为互补的生物标志物, 预测 HCV 相关肝硬化 DAAs (direct-acting antivirals) 后发生 HCC 的风险, HOTAIR 和 ATG-7 的表达与 HCC 患者预后较差相关, 它们都是 DAAs 后 HCC 的新预测指标, DAAs 后 HCC 患者中 HOTAIR 和 ATG-7 表达水平较高(高于临界值)与表达水平较低(低于临界值)的患者相比, 预后较差[25]。此外, HOTAIR 与其他 LncRNA 或肿瘤标记物联合应用, 在早期筛查 HCC 中亦发挥重要的作用。El-Shendidi 等[24]研究发现, 与健康对照组相比 IA (晚期 HCC 患者)、IB (早期 HCC 患者) 和 II (非肿瘤肝硬化患者) 组中血清中 HOTAIR 水平显著增高, 当血清 HOTAIR 值 > 15.45 (AUC = 0.71) 时区分 HCC 患者 IB 组和 IA 组显示出 66% 的敏感性和 78% 的特异性, 血清 HOTAIR 值 > 9.42 (AUC = 0.823) 时, I 组鉴别 HCC 患者和非肿瘤性肝硬化患者的敏感性和特异性可分别达到 67.5% 和 93.3%, 因此, HOTAIR 在 HCC 患者血清中明显过表达, 且其表达水平和 HCC 患者肿瘤分期显著相关, 单独检测血清中 HOTAIR 水平在早期筛查 HCC 时拥有较高的特异性和灵敏度, 更重要的是与传统标记物 AFP 结合使用时可获得更高的特异性和灵敏度, 可帮助 HCC 的早期诊断, 并协助肿瘤的分期, 所以, HOTAIR 是 HCC 诊断和预测临床预后的有价值的临床生物标志物。Lou 等[22]通过一项前瞻性队列研究表明, HCC 患者血清 HOTAIR、BRM 和 ICR 水平明显高于 LC 患者和健康人, 与肝硬化患者和健康受试者相比, 肝癌患者的血清 HOTAIR 水平显著升高, 血清 HOTAIR 水平与肿瘤节点转移(TNM)、巴塞罗那临床癌症(BCLC)分期、肝外转移、血管侵袭、门静脉肿瘤血栓(PVTT)和肿瘤大小呈正相关, 三种 LncRNA (HOTAIR、BRM、ICR) 和 AFP 结合对 HCC 的诊断准确率最高, AUC 为 0.998, 敏感性为 98.4%, 特异性为 100.0%, 这种组合比单独使用 LncRNA 或 AFP 诊断准确性高。因此, HOTAIR 是 HCC 潜在的预后标记物, 检测血清中 HOTAIR 的水平可对早期发现和诊断 HCC 提供帮助。

5. HOTAIR 在肝癌治疗中的潜在价值

HOTAIR 不仅在肝癌的早期诊断中发挥巨大作用, 在肝癌的靶向治疗方面也有重要意义, 敲低

HOTAIR 可能是肝癌靶向治疗的关键方向。研究发现, HOTAIR 的敲低可降低 HCC 细胞增殖, 并与基质金属蛋白酶-9 和血管内皮生长因子蛋白水平的降低有关, 而基质金属蛋白酶-9 和血管内皮生长因子蛋白是细胞运动和转移的重要因素, 所以, HOTAIR 可能是 HCC 的一种新 HCC 治疗靶点[14]。高表达的 HOTAIR 能够增加 HCC 细胞对索拉非尼的耐药性, 而敲低 HOTAIR 可以通过增加 Ecadherin 和降低 Vimentin 表达来提高索拉非尼对 HCC 的治疗效果, 此外, 敲低 HOTAIR 可以上调 miR-217 增加索拉非尼治疗 HCC 的敏感性[26]。HOTAIR 敲低可通过与 miR-34a 相互作用调节 Akt 磷酸化和 Wnt/ β -catenin 信号传导, 从而降低 HCC 对紫杉醇耐药, 所以, HOTAIR 为缓解肝癌对紫杉醇耐药提供了一个有价值的治疗靶点[27]。另外, 人参皂苷-Rg3 可以降低 HOTAIR 水平, 而高表达 HOTAIR 抵消人参皂苷 Rg3 抑制 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭, 所以 Rg3 可以通过降低 HOTAIR 水平来抑制 HCC 细胞的增殖, 这可能是一种潜在治疗 HCC 的药物[28]。敲除 HOTAIR 后, Huh7 细胞中 CCND1 mRNA 及其 cyclin D1 蛋白产物的表达水平降低, 降低了磷酸化信号换能器和 STAT3 (转录激活因子 3) 的表达, 另外, HOTAIR 的敲低与 STAT3 的抑制联合导致 cyclin D1 的表达进一步降低, HOTAIR 可能通过调节细胞周期、STAT3 活性和 cyclin D1 表达, 在 HCC 增殖中起关键作用, 因此, 敲低 HOTAIR 可能是 HCC 治疗的一个新的潜在治疗靶点[29]。

6. 结论与展望

长链非编码 RNA HOTAIR 在肝细胞癌(HCC)的发生、发展及转移过程中发挥着关键作用。HOTAIR 通过调控多种信号通路(如 PI3K/AKT、EMT、miRNA 网络等)促进肝癌细胞的增殖、侵袭和耐药性, 并与患者的不良预后密切相关。此外, HOTAIR 在肝癌组织和血清中的高表达使其成为一种潜在的早期诊断生物标志物, 尤其在联合传统标志物(如 AFP)时, 可显著提高 HCC 的检测灵敏度和特异性。在治疗方面, 靶向 HOTAIR 的策略(如基因敲低或药物干预)可有效抑制肝癌进展, 并增强现有疗法(如索拉非尼、紫杉醇)的敏感性。人参皂苷 Rg3 等天然化合物通过下调 HOTAIR 表达发挥抗肿瘤作用, 为 HCC 的靶向治疗提供了新思路。

参考文献

- [1] 郭冬萌, 吴玉卓. 肝癌患者血清中 lncRNA HOTAIR 表达与临床病理特征的相关性及诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(5): 737-740.
- [2] European Association for the Study of the Liver (2018) Electronic Address EEE, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **69**, 182-236.
- [3] 王丹霞, 全文婕, 史晓欣, 等. 肝癌早期诊断标志物及其检测方法的研究进展[J]. 肿瘤药学, 2016, 6(1): 15-20.
- [4] Zhou, L. (2006) Serum Tumor Markers for Detection of Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **12**, Article 1175. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i8.1175>
- [5] Rajagopal, T., Talluri, S., Akshaya, R.L. and Dunna, N.R. (2020) HOTAIR LncRNA: A Novel Oncogenic Propellant in Human Cancer. *Clinica Chimica Acta*, **503**, 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.12.028>
- [6] Chu, D., Jin, Y., Wang, B., Jiao, Y., Zhang, C., Guo, Z., et al. (2023) LncRNA HOTAIR Enhances Epithelial-to-Mesenchymal Transition to Promote the Migration and Invasion of Liver Cancer by Regulating NUA1 via Epigenetic Inhibition miR-145-5p Expression. *Journal of Cancer*, **14**, 2329-2343. <https://doi.org/10.7150/jca.85335>
- [7] Kapranov, P., Cheng, J., Dike, S., Nix, D.A., Duttgupta, R., Willingham, A.T., et al. (2007) RNA Maps Reveal New RNA Classes and a Possible Function for Pervasive Transcription. *Science*, **316**, 1484-1488. <https://doi.org/10.1126/science.1138341>
- [8] 孙跃胜, 屈强, 潘江华, 等. 长链非编码 RNA 在结直肠癌中的作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(2): 222-227.
- [9] 刘桂炎. LncRNA HOTAIR 调控通路遗传变异与肝癌易感性关联研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广东药科大学,

- 2020.
- [10] Sacks, D., Baxter, B., Campbell, B.C.V., Carpenter, J.S., Cognard, C., Dippel, D., *et al.* (2018) Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **29**, 441-453. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.11.026>
 - [11] Yang, G., Zhang, S., Gao, F., Liu, Z., Lu, M., Peng, S., *et al.* (2014) Osteopontin Enhances the Expression of HOTAIR in Cancer Cells via IRF1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, **1839**, 837-848. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2014.06.020>
 - [12] Ding, C., Cheng, S., Yang, Z., Lv, Z., Xiao, H., Du, C., *et al.* (2014) Long Non-Coding RNA HOTAIR Promotes Cell Migration and Invasion via Down-Regulation of RNA Binding Motif Protein 38 in Hepatocellular Carcinoma Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 4060-4076. <https://doi.org/10.3390/ijms15034060>
 - [13] Zhao, Z., Dong, P., Gu, J., Chen, L., Zhuang, M., Lu, W., *et al.* (2013) Overexpression of LSD1 in Hepatocellular Carcinoma: A Latent Target for the Diagnosis and Therapy of Hepatoma. *Tumor Biology*, **34**, 173-180. <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0525-x>
 - [14] Geng, Y., Xie, S., Li, Q., Ma, J. and Wang, G. (2011) Large Intervening Non-Coding RNA HOTAIR Is Associated with Hepatocellular Carcinoma Progression. *Journal of International Medical Research*, **39**, 2119-2128. <https://doi.org/10.1177/147323001103900608>
 - [15] Zhang, J., Liu, L., Lin, Z., Ji, X., Pi, L., Lin, X., *et al.* (2019) SNP-SNP and SNP-Environment Interactions of Potentially Functional HOTAIR SNPs Modify the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Carcinogenesis*, **58**, 633-642. <https://doi.org/10.1002/mc.22955>
 - [16] Liu, C., Shang, Z., Ma, Y., Ma, J. and Song, J. (2019) HOTAIR/miR-214-3p/FLOT1 Axis Plays an Essential Role in the Proliferation, Migration, and Invasion of Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **12**, 50-63.
 - [17] Liu, Z., Ouyang, G., Lu, W. and Zhang, H. (2021) Long Non-Coding RNA HOTAIR Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Regulating miR-526b-3p/DHX33 Axis. *Genes & Genomics*, **43**, 857-868. <https://doi.org/10.1007/s13258-021-01098-9>
 - [18] Yang, L., Zhang, X., Li, H. and Liu, J. (2016) The Long Noncoding RNA HOTAIR Activates Autophagy by Upregulating ATG3 and ATG7 in Hepatocellular Carcinoma. *Molecular BioSystems*, **12**, 2605-2612. <https://doi.org/10.1039/c6mb00114a>
 - [19] 闫瑞娟, 焦俊喆, 黄玉, 等. 肝巨噬细胞调控肝癌前病变恶变的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 1039-1043.
 - [20] Ren, F., Ren, J., Song, C., Tan, M., Yu, H., Zhou, Y., *et al.* (2020) LncRNA HOTAIR Modulates Hepatitis B Virus Transcription and Replication by Enhancing SP1 Transcription Factor. *Clinical Science*, **134**, 3007-3022. <https://doi.org/10.1042/cs20200970>
 - [21] Wu, M., Sun, J., Wang, L., Wang, P., Xiao, T., Wang, S., *et al.* (2023) The LncRNA HOTAIR via miR-17-5p Is Involved in Arsenite-Induced Hepatic Fibrosis through Regulation of Th17 Cell Differentiation. *Journal of Hazardous Materials*, **443**, Article 130276. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.130276>
 - [22] Lou, Z., Xu, K., Qiao, L., Su, X., Ou-Yang, Y., Miao, L., *et al.* (2022) Diagnostic Potential of the Serum LncRNAs HOTAIR, BRM and ICR for Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **27**, Article 264. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2709264>
 - [23] Xu, C.L. and Liu, Y.H. (2022) Prognostic Value of LncRNA-HOTAIR for Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **26**, 8444-8450.
 - [24] El-Shendidi, A., Ghazala, R. and Hassouna, E. (2022) Circulating HOTAIR Potentially Predicts Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Liver and Prefigures the Tumor Stage. *Clinical and Experimental Hepatology*, **8**, 139-146. <https://doi.org/10.5114/ceh.2022.116820>
 - [25] El-Khazragy, N., Elshimy, A.A., Hassan, S.S., Shaaban, M.H., Bayoumi, A.H., El Magdoub, H.M., *et al.* (2020) Lnc-HOTAIR Predicts Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Genotype 4 Following Direct-Acting Antivirals Therapy. *Molecular Carcinogenesis*, **59**, 1382-1391. <https://doi.org/10.1002/mc.23263>
 - [26] Tang, X., Zhang, W., Ye, Y., Li, H., Cheng, L., Zhang, M., *et al.* (2020) LncRNA HOTAIR Contributes to Sorafenib Resistance through Suppressing miR-217 in Hepatic Carcinoma. *BioMed Research International*, **2020**, Article 9515071. <https://doi.org/10.1155/2020/9515071>
 - [27] Duan, Y., Chen, J., Yang, Y., Qu, Z., Lu, Y. and Sun, D. (2020) LncRNA HOTAIR Contributes Taxol-Resistance of Hepatocellular Carcinoma Cells via Activating AKT Phosphorylation by Down-Regulating miR-34a. *Bioscience Reports*, **40**, BSR20201627. <https://doi.org/10.1042/bsr20201627>
 - [28] Pu, Z., Ge, F., Wang, Y., Jiang, Z., Zhu, S., Qin, S., *et al.* (2021) Ginsenoside-Rg3 Inhibits the Proliferation and Invasion of Hepatoma Carcinoma Cells via Regulating Long Non-Coding RNA HOX Antisense Intergenic. *Bioengineered*, **12**,

2398-2409. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1932211>

- [29] Zhou, J., Cheng, D., He, X., Meng, Z., Li, W. and Chen, R. (2017) Knockdown of Hotair Suppresses Proliferation and Cell Cycle Progression in Hepatocellular Carcinoma Cell by Downregulating CCND1 Expression. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 4980-4986. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7162>