

• 慢病专题:癌症 •

小激活 RNA 在妇科常见恶性肿瘤中的作用研究进展*

刘运淇,张 冬,高琳芝,沈 媛[△]

(暨南大学附属第一医院妇科,广东 广州 510632)

[摘 要] 子宫内膜癌、卵巢癌和宫颈癌作为妇科高发恶性肿瘤,其发病机制复杂且与抑癌基因表达失调密切相关。抑癌基因的失活已被证实与妇科恶性肿瘤的发生、发展、预后及耐药性存在显著相关性。小激活 RNA(saRNA)作为一种新兴的基因调控工具,通过特异性结合靶基因启动子区域激活基因表达的独特机制,为肿瘤治疗开辟了新途径。研究表明,saRNA 在调控妇科肿瘤相关抑癌基因表达、恢复其正常功能方面具有显著作用,能够有效抑制肿瘤细胞的增殖、凋亡及侵袭等恶性生物学行为。该文综述了 saRNA 的作用机制及其在子宫内膜癌、卵巢癌、宫颈癌中的应用研究进展,旨在为妇科肿瘤的精准治疗提供新的理论支撑和治疗策略。

[关键词] 抑癌基因; 小激活 RNA; 子宫内膜癌; 卵巢癌; 宫颈癌

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.12.005 **中图法分类号:**R445.1

文章编号:1009-5519(2025)12-2760-05 **文献标识码:**A

Research progress on the role of small activating RNA in common
gynecological malignant tumors*

LIU Yunqi,ZHANG Dong,GAO Linzhi,SHEN Yuan[△]

(Department of Gynecology,the First Affiliated Hospital of Jinan University,
Guangzhou,Guangdong 510632,China)

[Abstract] **Objective** Endometrial cancer,ovarian cancer,and cervical cancer are high-risk malignant tumors in gynecology,and their pathogenesis is complex and closely related to the dysregulation of tumor suppressor gene expression. The inactivation of tumor suppressor genes has been confirmed to be significantly correlated with the occurrence,development,prognosis,and drug resistance of gynecological malignancies. Small activated RNA(saRNA),as an emerging gene regulatory tool,opens up new avenues for tumor therapy by activating gene expression through a unique mechanism that specifically binds to the promoter region of target genes. Research has shown that saRNA plays a significant role in regulating the expression of tumor suppressor genes related to gynecological tumors and restoring their normal functions. It can effectively inhibit malignant biological behaviors such as tumor cell proliferation,apoptosis,and invasion. The article reviews the mechanism of action of saRNA and its application research progress in endometrial cancer,ovarian cancer,and cervical cancer,aiming to provide new theoretical support and treatment strategies for precision treatment of gynecological tumors.

[Key words] Tumor suppressor genes; Small activating RNA; Endometrial cancer; Oophoroma; Cervical cancer

妇科肿瘤是威胁女性健康的重大公共卫生问题之一。2022 年的全球癌症数据表明,全球新发妇科恶性肿瘤 147.34 万例,占女性癌症病例的 15.25%,其中,宫颈癌的发病情况最为严重,新发病例 66.23 万例,占妇科肿瘤总病例的 44.95%;子宫内膜癌及卵巢癌紧随其后,分别占妇科肿瘤总病例的 28.53%和 21.99%。从死亡情况来看,宫颈癌同样造成了沉重的负担,其死亡人数达 34.89 万,占妇科肿瘤总死亡

的 51.28%。这些数据表明,宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌作为妇科恶性肿瘤中的常见类型,对全球女性健康构成了重大威胁,并成为女性死亡的一个重要原因。总体而言,妇科肿瘤在全球女性健康领域占据了重要且不容忽视的地位,其发病与死亡数据凸显了加强预防、筛查与治疗措施的紧迫性^[1]。目前,妇科恶性肿瘤的治疗策略主要包括手术结合放疗、化疗、免疫治疗及分子靶向治疗等综合方法,以期达到治疗效

* 基金项目:广东省广州市科技计划项目(202201020044)。

作者简介:刘运淇(2000—),硕士研究生在读,住院医师,主要从事妇科肿瘤方面研究。 [△] 通信作者,E-mail:sy2005@jnu.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250827.1000.002\(2025-08-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250827.1000.002(2025-08-27))

果最大化的目标^[2]。然而,尽管近年来肿瘤诊疗手段不断取得突破,但患者仍面临恶性肿瘤的高复发率及整体生存率不理想的问题,迫切需要发展新的肿瘤治疗策略^[3]。肿瘤已被证实是基因相关疾病,其发生、发展的核心机制与抑癌基因的功能紧密相关,一旦抑癌基因发生异常失活,其抑癌功能便会丧失,可能导致细胞失控性的增殖并远处转移等恶性生物学表型^[4]。

双链 RNA(dsRNA)作为基因调控领域的重要工具,在临床试验中有着广泛的应用价值。其中,基于小干扰 RNA(siRNA)介导的 RNA 干扰(RNAi)能够特异性抑制基因表达,在多种疾病尤其是抗肿瘤治疗领域中得到广泛应用。随着对 RNA 调控机制研究的不断深入,研究者发现 dsRNA 除经典的抑制作用外,还具有基因激活表达的新功能:dsRNA 引导链能够与靶基因组启动子区域形成碱基互补配对,可促进基因的表达,即 RNA 激活(RNAa)^[5]。RNAa 机制在哺乳动物、植物、细菌、秀丽隐杆线虫等多种真核生物中被证实普遍存在,表明该调控机制在进化过程中具有高度的保守性^[6]。LI 等^[7]首次报道并将这一种长度为 21 个核苷酸且具有激活靶基因表达活性的 dsRNA 命名为小激活 RNA(saRNA)。在妇科恶性肿瘤中,FHIT、IGFBP-rP1、FBXO7 等抑癌基因表达失活的现象已被证实与肿瘤进展密切相关^[8-10]。目前,已有报道证实,saRNA 介导的 RNAa 机制可恢复抑癌基因表达水平,其在妇科常见恶性肿瘤中发挥一定作用。本综述探讨了 saRNA 在 RNAa 过程中的分子作用机制,并分析了其治疗卵巢癌、子宫内膜癌及宫颈癌三大常见妇科恶性肿瘤方面的潜在作用,以期开发基于基因激活的新型肿瘤治疗策略提供理论依据。

1 saRNA

1.1 saRNA 的发现 BRITTEN 和 DAVIDSON 曾经在 1969 年假设存在有特定的 RNA 分子,其可能与基因组中的特定位点结合并促进相关基因的表达^[11]。2006 年,LI 等^[7]在人类细胞中通过设计并合成一系列针对特定基因(如 E-钙黏蛋白、p21 和血管内皮生长因子)启动子区域的 dsRNA,并转染至不同种的人类细胞系中,结果观察到 dsRNA 能够激活基因表达,且这些基因的表达量均出现了持续且显著的增加。同样的,有研究通过应用一种针对孕激素受体启动子的 dsRNA,也成功有效地增强了目标基因的表达^[12],与 LI 等^[7]的研究结果相吻合,验证了存在有 dsRNA 可以激活基因表达,其将这种 dsRNA 定义为长度为 21 个核苷酸的外源性的 saRNA。saRNA 的发现突破了传统 RNA 干扰技术的局限性,其独特的基因激活功能为表观遗传调控开辟了新维度。

1.2 saRNA 的机制及特点 最近的研究表明,saRNA 通过其双链中的反义链,尤其是 5'端的关键区域

与目标基因启动子区域的 DNA 序列进行高度特异性的碱基互补配对实现激活效应^[12-15]。在这个过程中,Ago 蛋白家族的作用虽然仍未完全明确,但可以肯定的是 Ago2 蛋白发挥着至关重要的作用^[16-17]。saRNA 转染至细胞质内之后将会优先装载在 Ago2 蛋白上,然后 Ago2 蛋白的核酸内切酶活性会切割并丢弃 saRNA 双链中的随从链,剩下的引导链与核内不均一核糖核蛋白及 Ago2 蛋白共同结合形成 RNA-Ago 复合物,并在 importin-8 的协助下转运至细胞核内^[16]。这个复合体进入到细胞核之后将直接与基因启动子区域的非编码区域的互补 DNA 序列相互作用,促进 RNA 解旋酶 A 和 RNA 聚合酶相关蛋白 CTR9 同源物共同组成 RITA 复合物。该复合体能够吸引包括 CDK9 和 DDX21 在内的多种转录激活因子,并与细胞核内的 Ago2 蛋白及 TNRC6A 蛋白共同作用,解除 RNA 聚合酶 II 的停滞状态,从而激活靶基因的转录,进而促进特定基因的表达^[17-21]。此外,saRNA 除了可以特异性地与目标基因启动子区域结合来促进基因表达,有研究还提出了 saRNA 能触发靶基因启动子区域的 DNA 去甲基化及组蛋白修饰的变化,具体表现为组蛋白 H3 的乙酰化水平及其在第 4 位赖氨酸的二甲基化水平的增加^[10]。这些变化会影响染色质结构的改变,从而调节该区域 DNA 的甲基化状态来影响基因的表达^[10,15]。这些结果进一步揭示了 saRNA 参与 RNAa 的分子机制。值得注意的是,saRNA 不仅能通过直接转录激活发挥作用,还可通过启动子区 DNA 去甲基化和组蛋白修饰(如 H3K4me2 和 H3ac 水平提升)等表观遗传调控方式影响基因表达。这种多层次的调控机制提示 saRNA 可能具有更广泛的生物学效应和应用潜力^[4]。

虽然反义链上 5'端的第 2~8 位核苷酸构成了 saRNA 活性的关键区域,尤其是第 4、6 位或第 8 位核苷酸是 saRNA 产生活性的关键区域。但有研究发现,距离 saRNA 传统结合位点约 1 千个碱基的位点依然可以特异性结合靶基因启动子区域,并产生显著的 RNA 激活效应,这一位点周围 10 个碱基以内的区域被称为 RNA 激活热点^[18,22]。尽管 saRNA 与 siRNA 有着许多相似之处,均依赖于 Ago 蛋白^[14],但不同于 siRNA 介导的 RNAi,saRNA 通过 RNAa 调控靶基因的表达显示出可逆性和激活时间上的延迟性,以及激活后促进基因表达的作用甚至可持续 13 d 左右,这些特性使 saRNA 在需要长期基因激活的治疗场景中更具优势^[18,23]。

2 saRNA 上调抑癌基因表达在妇科常见恶性肿瘤诊治中的应用潜力

saRNA 已在多种类型肿瘤细胞中展开研究并展现出明显的治疗效果,其中用于治疗肝细胞癌的 saRNA 药物 MLT-CEBPA 已成功进入临床试验^[24-27]。已有研究发现,saRNA 可有效影响卵巢癌、子宫内膜

癌及宫颈癌这些妇科常见恶性肿瘤的发生和发展^[28-30]。因此,saRNA 有望成为治疗妇科恶性肿瘤的潜在方式。

2.1 saRNA 与卵巢癌 卵巢癌是全球女性第七大常见癌症,也是死亡率最高的妇科恶性肿瘤类型^[1],其早期症状不明显,确诊时多为晚期,且治疗难度大,预后较差。尽管近年来得益于医疗诊断和治疗方法取得的显著发展及新型药物的推陈出新,但卵巢癌整体的 5 年生存率仍较低,为 41%~45%,其中早期患者 5 年生存率约为 93%,晚期患者则降至 20%左右^[31]。卵巢癌的发展与抑癌基因的表达降低或功能丧失有着直接关系,因此恢复这些基因的正常表达是针对卵巢癌治疗策略的关键组成部分^[32]。XIONG 等^[28]的研究用 saRNA 靶向 G 蛋白偶联受体可以有效治疗卵巢癌。G 蛋白偶联受体能够调节肾素-血管紧张素系统(RAS),而 RAS 在多种生理系统中发挥重要作用,并参与癌症的进展和转移。RAS 系统失调与多种病理状态相关,可通过组织重塑、炎症反应、血管生成和细胞凋亡等机制促进肿瘤的恶性进展。XIONG 等^[28]设计并筛选出 3 种高度特异性靶向 Mas (MAS1)受体的 saRNA,包括 saMAS1+1514、saMAS1+1669 和 saMAS1+1982,并采用两亲性树状大分子载体(AD)作为 saRNA 的递送载体,成功构建了稳定的 saRNA/AD 复合物,该复合物不仅能保护 saRNA 免受酶解破坏,还显著提升了细胞的摄取效率。研究人员将复合物成功递送至 A2780、JHOM2B、SKOV3 和 OVCA429 等卵巢癌细胞系中^[28]。该实验结果显示,saRNA 处理使 MAS1 基因表达提升约 3 倍。通过细胞划痕实验进一步发现,saRNA 能有效抑制卵巢癌细胞的侵袭与迁移能力。同时,内质网(ER)应激相关生物标志结合免疫球蛋白和 C/EBP 同源蛋白的表达均显著上升,表明 saRNA 上调 MAS1 可增强 ER 应激并诱导细胞死亡。在完成体外细胞实验后,XIONG 等^[28]进一步在体内模型中评估了 saMAS1/AD 复合体的抗肿瘤效果,其选用移植有卵巢癌细胞 A2780 卵巢癌细胞的 NOD/SCID 重症免疫缺陷小鼠作为模型,分别注射 saMAS1+1514/AD 和 saMAS1+1982/AD 复合物,结果显示肿瘤的发生与生长受到显著抑制,肿瘤细胞数量和重量减少 85%,证实 saMAS1/AD 具有抑制卵巢癌发生和发展的能力。该研究使用一种创新的 saRNA 递送策略,利用 saRNA/AD 复合物显著提高细胞对 saRNA 的摄取与基因激活效率,进而抑制血管紧张素 II 信号通路并增强 ER 应激反应,共同促进肿瘤细胞死亡。XIONG 等^[28]开发的 saRNA/AD 复合物递送系统实现了 85%的肿瘤抑制率,并证明了 saRNA 可通过调控血管紧张素信号通路和 ER 应激反应双重机制发挥抗肿瘤作用。这一发现为卵巢癌的治疗提供了新的思路,可能成为逆转卵巢癌细胞对

化疗药物的耐药性的有效途径。目前,saRNA 在卵巢癌上的研究仍相对有限,值得未来的研究进一步深入探讨^[3]。

2.2 saRNA 与子宫内膜癌 子宫内膜癌是全球女性第六大常见恶性肿瘤,其发病率呈逐年上升趋势,也有数据预示着这种疾病所带来的健康负担在未来可能会进一步增加^[33]。脆性组氨酸三联体(FHIT)抑癌基因位于染色体 3p14.2 上,能够通过激活 miR-30c 靶向多个与转移相关的基因,有助于抑制上皮-间充质转化和癌细胞转移。FHIT 表达水平低下在多种肿瘤中普遍存在,在宫颈癌、皮肤癌以及乳腺癌等肿瘤中尤为显著。FHIT 活性降低或功能障碍可能会导致与上皮-间充质转化过程密切相关的特定基因基质金属蛋白酶 9 和 Vimentin 出现表达水平过度上调现象,这将会促进依赖于 Slug 蛋白的细胞侵袭性增强。除此之外,FHIT 的失活还与 T 细胞因子/ β -catenin 信号通路的转录活性增强有关,这可能会进一步促进肿瘤细胞的侵袭能力^[34]。端粒酶逆转录酶(hTERT)诱导的端粒酶激活与 FHIT 的表达呈负相关,提示 FHIT 与 hTERT 之间存在相互拮抗作用,这一机制可能是 FHIT 缺乏促进 EMT 的重要环节。因此,FHIT 的表达状态对于维持细胞的正常表型具有重要作用,而其异常表达或功能缺失可能与肿瘤进展和转移密切相关^[34]。2020 年,ZHU 等^[35]研究显示,子宫内膜癌组织中 FHIT 阳性率仅 11.8%,显著低于正常子宫内膜组织的 91.4%;FHIT 基因低表达与肿瘤高分级、晚期临床分期、深肌层浸润及淋巴结转移显著相关。该研究首次成功构建了 FHIT 基因的 saRNA 载体,并转染至子宫内膜癌细胞(ISK、RL-952 等)中,结果显示,FHIT 基因的 mRNA 和蛋白水平显著升高;FHIT 基因上调使癌细胞增殖速率相较于对照组显著降低,抑制率在 24~120 h 内达 24.7%~38.8%;穿膜细胞数显著减少,这些结果证实了 FHIT 的抑癌基因功能,也展现了其表观遗传调控的潜力,为开发基于 FHIT 基因激活的靶向疗法提供了实验依据。

2.3 saRNA 与宫颈癌 2020 年,世界卫生组织提出了加速消除宫颈癌全球战略。宫颈癌是威胁女性健康的常见恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率在全球女性恶性肿瘤中均居第 4 位。宫颈癌位居我国居女性生殖系统恶性肿瘤之首,占全球发病率的 18%和全球死亡率的 17%^[36]。尽管人乳头瘤病毒疫苗的普及筛查技术的改进已降低了宫颈癌发病率,但晚期患者仍面临化疗耐药、复发转移等治疗困境,亟需开发新型靶向治疗手段。近年研究发现,表观遗传调控异常(如抑癌基因沉默)是宫颈癌进展的关键机制。在此背景下,SZYMAŃSKI 等^[33]针对在多种恶性肿瘤中发挥抑制作用的抑癌基因 LRIG1,设计 saRNA 靶向干预 LRIG1 蛋白水平下降的宫颈癌细胞系,结果显

示,saLRIG1 通过特异性结合启动子区激活 LRIG1 转录,使 HeLa 细胞中 LRIG1 mRNA 表达提升 5.75 倍,并持续抑制表皮生长因子受体(EGFR)/细胞外信号调节激酶致癌信号通路并上调 Casitas B 细胞淋巴瘤蛋白,提示其通过调控 EGFR 泛素化降解途径发挥作用,最终显著抑制 HeLa 细胞增殖及迁移能力,并通过凋亡相关信号通路 caspase 促进凋亡,但对细胞周期无显著影响。该研究为基于 RNA 激活技术的宫颈癌靶向治疗提供了实验依据,凸显了 saLRIG1 通过多通路协同抑制肿瘤生长的治疗潜力^[30]。

3 小结和展望

综上所述,saRNA 参与的 RNAa 是一种新兴的短链核苷酸治疗方法,在抑癌基因表达降低的多种疾病尤其是肿瘤中展现出一定疗效。saRNA 可以通过 RNAa 直接激活这些基因,同时抑制与肿瘤细胞生长相关的因子,如 p21、E-钙黏蛋白和 p53 等,以此抑制肿瘤的进展,这预示着其在该领域的广泛应用前景^[37-40]。宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤,目前的主要治疗方式为手术联合放化疗、免疫治疗及分子靶向治疗,但治疗后的高复发率及耐药问题仍是临床难题。目前已有较多基于 saRNA 参与的 RNAa 研究,如 MTL-CEBPA 作为首个进入临床评估的 saRNA 药物,saRNA 技术已从基础研究逐步走向临床转化,其独特的基因激活能力为肿瘤治疗带来了革命性机遇^[26-27]。当前研究证实,通过靶向 FHIT、MAS1、LRIG1 等关键抑癌基因,saRNA 可有效逆转妇科恶性肿瘤细胞的恶性表型。但进一步深入的研究还相对缺乏,特别在发病年龄逐步年轻化的宫颈癌方面。持续性的高危型人乳头瘤病毒,尤其是 E6、E7 的感染导致 p53 的降解及 pRb 的功能失活是宫颈癌发生的重要因素,亟需展开新的有效干预治疗手段^[41]。此外,saRNA 在分子稳定性方面存在挑战,其容易受到酶解作用或其他化学因素的影响而失去活性。同时还需要解决 saRNA 分子可能导致的非特异性脱靶效应。这些问题和挑战需要进一步的研究来优化和克服^[42]。另外,为了能够进一步深入探讨 saRNA 在妇科恶性肿瘤方面的作用,未来研究应着重解决以下关键问题:(1)开发高效靶向递送系统以提高 saRNA 的肿瘤特异性;(2)建立基因激活热点数据库指导 saRNA 设计;(3)探索 saRNA 与免疫检查点抑制剂的协同效应;(4)开展基于患者分子分型的个体化治疗方案研究。随着 CRISPR 激活技术等新型基因编辑工具的发展,saRNA 可能与其他表观遗传调控手段形成组合治疗方案,最终推动妇科肿瘤治疗进入精准医学新时代。相信未来随着对 saRNA 作用机制的进一步认识及递送技术的不断发展和完善,saRNA 有望成为抗肿瘤甚至治疗其他代谢、遗传性疾病的有力武器。

参考文献

- [1] ZHU B, GU H, MAO Z, et al. Global burden of gynaecological cancers in 2022 and projections to 2050[J]. J Glob Health, 2024, 14: 04155.
- [2] 赵冰冰, 李力. 晚期子宫内膜癌新辅助化疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(7): 693-698.
- [3] FADL J, ALJUHAN R A, ALBOG Y H, et al. Role of microRNA in sex steroid hormones signaling and its effect in regulation of endometrial, ovarian, and cervical cancer: A literature review [J]. Cureus, 2024, 16 (2): e54773.
- [4] GREGORY G L, COPPLE I M. Modulating the expression of tumor suppressor genes using activating oligonucleotide technologies as a therapeutic approach in cancer [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2023, 31: 211-223.
- [5] GHANBARIAN H, AGHAMIRI S, EFTEKHARY M, et al. Small activating RNAs: Towards the development of new therapeutic agents and clinical treatments[J]. Cells, 2021, 10(3): 591.
- [6] KWOFIE K D, HERNANDEZ E P, ANISUZZAMAN Q, et al. RNA activation in ticks[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 9341.
- [7] LI L C, OKINO S T, ZHAO H, et al. Small dsRNAs induce transcriptional activation in human cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(46): 17337-17342.
- [8] JIN Y, QI M, SI L, et al. IGFBP2 promotes proliferation and glycolysis of endometrial cancer by regulating PKM2/HIF-1 α axis[J]. Cancer Sci, 2025, 116(3): 656-672.
- [9] TIAN Q, HUANG J, ZHANG Q, et al. N6-methyladenosine methylation on FSCN1 mediated by METTL14/IGF2BP3 contributes to human papillomavirus type 16-infected cervical squamous cell carcinoma[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2024, 51(6): e13864.
- [10] HEATH J, MIRABELLI C, ANNIS M G, et al. The neurodevelopmental protein POGZ suppresses metastasis in triple-negative breast cancer by attenuating TGF β signaling[J]. Cancer Res, 2024, 84(22): 3743-3760.
- [11] BRITTEN R J, DAVIDSON E H. Gene regulation for higher cells: A theory[J]. Science, 1969, 165(3891): 349-357.
- [12] JANOWSKI B A, YOUNGER S T, HARDY D B, et al. Activating gene expression in mammalian cells with promoter-targeted duplex RNAs[J]. Nat Chem Biol, 2007, 3(3): 166-173.
- [13] WU H L, LI S M, HU J, et al. Demystifying the mechanistic and functional aspects of p21 gene activation with double-stranded RNAs in human cancer cells. [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35(1): 145.
- [14] ZHANG Y, ZHANG H, XU X, et al. Small activating RNA binds to the genomic target site in a seed-region-dependent manner[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(5): 2274-2282.
- [15] ZHANG C, ZHANG B L. RNA therapeutics: Updates

- and future potential[J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(1): 12-30.
- [16] CHU Y, YUE X, YOUNGER S T, et al. Involvement of argonaute proteins in gene silencing and activation by RNAs complementary to a non-coding transcript at the progesterone receptor promoter[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(21): 7736-7748.
- [17] PARK K H, YANG J W, KWON J H, et al. Targeted induction of endogenous VDUP1 by small activating RNA inhibits the growth of lung cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7743.
- [18] TAN C P, SINIGAGLIA L, GOMEZ V, et al. Assessment of the effectiveness of pelvic floor muscle training (PFMT) and extracorporeal magnetic innervation (Ex-MI) in treatment of stress urinary incontinence in women: A randomized controlled trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 14(21): 5961-5978.
- [19] KWOK A, RAULF N, HABIB N. Developing small activating RNA as a therapeutic: Current challenges and promises[J]. *Ther Deliv*, 2019, 22(3): 151-164.
- [20] PORTNOY V, HUANG V, PLACE R F, et al. Small RNA and transcriptional upregulation[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2011, 2(5): 748-760.
- [21] OHNO S I, OIKAWA K, TSURUI T, et al. Nuclear microRNAs release paused pol II via the DDX21-CDK9 complex[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(2): 110673.
- [22] URICK M E, BELL D W. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(9): 510-521.
- [23] PLACE R F, NOONAN E J, FÖLDES-PAPP Z, et al. Defining features and exploring chemical modifications to manipulate RNAa activity[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2010, 11(5): 518-526.
- [24] SU R, LI C T, WANG X Y, et al. PPFA1-targeting miR-181a mimic and saRNA overcome imatinib resistance in BCR-ABL1-independent chronic myeloid leukemia by suppressing leukemia stem cell regeneration [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 32: 729-742.
- [25] ANDRIKAKOU P, REEBYE V, VASCONCELOS D, et al. Enhancing SIRT1 gene expression using small activating RNAs: A novel approach for reversing metabolic syndrome[J]. *Nucleic Acid Ther*, 2022, 32(6): 486-496.
- [26] WANG C, TANG K, LI Z, et al. MTL-CEBPA, a small activating RNA therapeutic upregulating C/EBP- α , in patients with advanced liver cancer: A first-in-human, multicenter, open-label, phase I trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(15): 3936-3946.
- [27] ZHAO X, REEBYE V, HITCHEN P, et al. Mechanisms involved in the activation of C/EBP α by small activating RNA in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2019, 38(18): 3446-3457.
- [28] XIONG Y F, RAN K, ZHANG Q Y, et al. Small activating RNA modulation of the G protein-coupled receptor for cancer treatment[J]. *Adv Sci*, 2022, 9(26): e2200562.
- [29] WANG C, TANG K, LI Z, et al. IGFBP-rP1 affects the proliferation, apoptosis and macrophage polarization of endometrial cancer cells by regulating the PI3K/AKT pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 25(4): 169.
- [30] 严静. LRIG1 小激活 RNA 在宫颈癌 HeLa 细胞中的生物学效应及作用机制研究[D]. 宜昌: 三峡大学, 2022.
- [31] HONG M K, DING D C. Early diagnosis of ovarian cancer: A comprehensive review of the advances, challenges, and future directions[J]. *Diagnostics*, 2025, 15(4): 406.
- [32] LHEUREUX S, GOURLEY C, VERGOTE I, et al. Epithelial ovarian cancer [J]. *Lancet*, 2019, 393 (10177): 1240-1253.
- [33] SZYMAŃSKI M, JERKA D, BONOWICZ K, et al. Assessment of cyclin D1 expression. Prognostic value and functional insights in endometrial cancer: In silico study [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3): 890.
- [34] KANDA R, HIRAIKE H, WADA-HIRAIKE O, et al. Potential role of the fragile histidine triad in cancer evolution[J]. *EBioMedicine*, 2018, 15(4): 1144.
- [35] ZHU Q, WU X, HUANG Y L, et al. Upregulation of FHIT gene expression in endometrial carcinoma by RNA activation[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(6): 1372-1380.
- [36] YAN H, WANG Q, QIAO Y. Cervical cancer prevention in China: Where are we now, and what's next? [J]. *Cancer Biol Med*, 2024, 21(3): 1-5.
- [37] WANG S Q, WANG Y, CHEN Y B, et al. MEIS1 Is a common transcription repressor of the miR-23a and norha axis in granulosa cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3589.
- [38] ZHANG Q, GUO Y C, KANG M, et al. p21CIP/WAF1 saRNA inhibits proliferative vitreoretinopathy in a rabbit model[J]. *PLoS One*, 2023, 18(2): e0282063.
- [39] YZHANG Y L, KANG M, WU J C, et al. Small activating RNA activation of ATOH1 promotes regeneration of human inner ear hair cells[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 6729-6739.
- [40] WANG L F, DU X, LI Q Q, et al. miR-2337 induces TGF- β 1 production in granulosa cells by acting as an endogenous small activating RNA[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 253.
- [41] NICOLÒ S, ANTONELLI A, TANTURLI M, et al. Bacterial species from vaginal microbiota differently affect the production of the E6 and E7 oncoproteins and of p53 and p-Rb oncosuppressors in HPV16-infected cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7173.
- [42] WANG W G, CHEN S J, HE J S, et al. Amplifying gene expression with RNA-targeted therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(7): 539-561.