

tRNA 衍生的小RNA 在呼吸系统疾病中的作用研究进展

渠怡彤^{1,2}, 徐炎^{1,2}, 管志伟^{1,2}, 孟璐^{1,2}, 李银丽^{1,2}, 邱建利^{1,2*}

¹河南中医药大学第一附属医院儿科医院, 河南郑州 450000; ²河南中医药大学儿科医学院, 河南郑州 450000

[中图分类号] R56 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1995.2025.0428

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 渠怡彤, 徐炎, 管志伟, 等. tRNA 衍生的小RNA 在呼吸系统疾病中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(11): 1461-1468.

[收稿日期] 2024-12-03 [录用日期] 2025-01-14 [上线日期] 2025-04-28

[摘要] tRNA 衍生的小RNA(tsRNA)是一种新型非编码小RNA, 具有调控基因表达、蛋白质翻译、表观遗传、细胞增殖和凋亡及通讯等多种生物学功能。tsRNA在呼吸系统癌症、肺损伤、肺动脉高压、儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征及呼吸道病毒感染中异常表达, 影响疾病的发生发展。但目前关于tsRNA在呼吸系统疾病中的调控机制尚未完全阐明。因此, 本文介绍tsRNA的来源、分类与检测方法, 总结tsRNA在呼吸系统疾病中的生物学功能、相关调控机制及其作为生物标志物在临床诊断和预后评估中的应用前景, 以期为呼吸系统疾病的诊治提供新的思路, 并为tsRNA调控呼吸系统疾病的深入研究提供借鉴。

[关键词] 呼吸系统疾病; tRNA 衍生的小RNA (tsRNA); 调控机制; 临床价值

Research progress of tRNA-derived small RNA in respiratory diseases

Qu Yi-Tong^{1,2}, Xu Yan^{1,2}, Guan Zhi-Wei^{1,2}, Meng Lu^{1,2}, Li Yin-Li^{1,2}, Qiu Jian-Li^{1,2*}

¹Department of Pediatric Hospital, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China

²School of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China

*Corresponding author, E-mail: qiu Jianli@126.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82205190), and the Program of the China Postdoctoral Science Foundation (2023M731027)

[Abstract] Transfer RNA-derived small RNAs (tsRNAs) are a novel class of non-coding small RNAs, which have various biological functions such as regulating gene expression, protein translation, epigenetic inheritance, cell proliferation and apoptosis, and communication. tsRNA is abnormally expressed in respiratory system cancers, lung injury, pulmonary hypertension, childhood obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and respiratory virus infections, affecting the occurrence and development of these diseases. However, the regulatory mechanism of tsRNAs in respiratory diseases has not been fully elucidated yet. Therefore, this review introduces the sources, classification and detection methods of tsRNA, summarizes the biological functions of tsRNA in respiratory diseases, related regulatory mechanisms, and its application prospects as biomarker in clinical diagnosis and prognosis evaluation, aiming to provide new ideas for the diagnosis and treatment of respiratory diseases, and to provide reference for in-depth research on tsRNA regulation of respiratory diseases.

[Key words] respiratory diseases; transfer RNA-derived small RNA (tsRNA); regulatory mechanism; clinical value

呼吸系统疾病为全球性的重大公共卫生问题之一, 慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、肺尘埃沉着病、肺间质性疾病和肺结节病等的发病率、病死率随年龄增长呈不断上升趋势, 且学龄期儿童急性呼

吸道感染发病率持续处于较高水平^[1-2]。肺癌作为常见的呼吸道恶性肿瘤, 是癌症死亡的首要病因^[3-4]。目前关于呼吸系统疾病的临床诊断及治疗方案存在一定局限性, 因此寻找特异性诊断生物标志物和新

[基金项目] 国家自然科学基金(82205190); 中国博士后科学基金面上项目(2023M731027)

[作者简介] 渠怡彤, 硕士研究生, 主要从事小儿感染及消化系统疾病方面的研究

[通信作者] 邱建利, E-mail: qiu Jianli@126.com

的治疗靶点至关重要^[5]。tRNA 衍生的小RNA(tRNA-derived small RNA, tsRNA)是一种新型生物标志物,也是具有多种生物学功能的非编码小RNA(small non-coding RNA, sncRNA),广泛存在于体液中,参与多种呼吸系统疾病的生理病理过程,在临床治疗、诊断和预后评估中展现出巨大潜力^[6-8]。本文就tsRNA的来源、分类和检测方法及其在呼吸系统疾病中的生物学功能和相关调控机制进行综述,探讨tsRNA的临床应用前景,旨在为tsRNA在呼吸系统疾病中的深入研究和临床应用提供参考依据。

1 tsRNA的来源和分类

tsRNA由成熟tRNA或前体tRNA通过特定核酸酶在特定位点裂解形成。根据剪切位点的不同可分为tRNA衍生片段(tRNA derived RNA fragments, tRF)和tRNA半分子(tRNA halves, tiRNAs)。目前已知的tRF有tRF-5、tRF-3、tRF-2、tRF-1和i-tRF,长度一般为14~30 nt。tRF-5来源于成熟tRNA的5'端,主要依赖Dicer酶切割D环产生,根据切割位点不同可分为tRF-5a(14~16 nt)、tRF-5b(22~24 nt)、tRF-5c(28~30 nt)3种亚型^[7]。tRF-3来源于成熟tRNA的3'端,由血管紧张素(angiotensin, ANG)、Dicer或RNase A超家族成员剪切T环产生,其尾部包含成熟tRNA的CCA序列,可分为tRF-3a(18 nt)、tRF-3b(22 nt)两种亚型^[9]。tRF-2来源于tRNA-Glu、tRNA-Asp、tRNA-Gly和tRNA-Tyr38,在缺氧条件下由tRNA反密码子环裂解形成,只包含反密码子茎环序列^[10]。tRF-1,也称为3'U-tRF,主要来源于前体tRNA的3'非翻译区,含有一个poly U特定序列,由RNase Z或elaC核糖核酸酶Z 2(elaC ribonuclease Z 2, ELAC2)切割产生^[11]。i-tRF主要来源于成熟tRNA D环与T环之间的内部区域,根据5'端的起始位点不同,可分为A-tRF、V-tRF和D-tRF 3种亚型^[12]。tiRNAs是在多种应激条件下由ANG切割成熟tRNA反密码子环所形成的长度为30~40 nt的片段,包括5'-tiRNA(30~36 nt)和3'-tiRNA(36~40 nt)两种亚型,两者分别终止于成熟tRNA的5'末端和3'末端^[13]。

2 tsRNA的检测方法

tsRNA的传统检测方法以RNA-seq和qPCR为主,两种方法均构建tsRNA的cDNA文库后进行定量测序。但有研究发现其结果具有偏倚性,不能充分捕获tsRNA^[14]。在构建cDNA文库接头连接过程中,传统检测方法识别具有5'-磷酸盐(5'-P)和3'-羟基(3'-OH)末端的tsRNA,并对其添加末端接头序列。但由于RNase T2/RNase A剪切产生的tsRNA通常携带5'-羟基(5'-OH)和2',3'-环磷酸盐(2',3'-CP)末端,无法

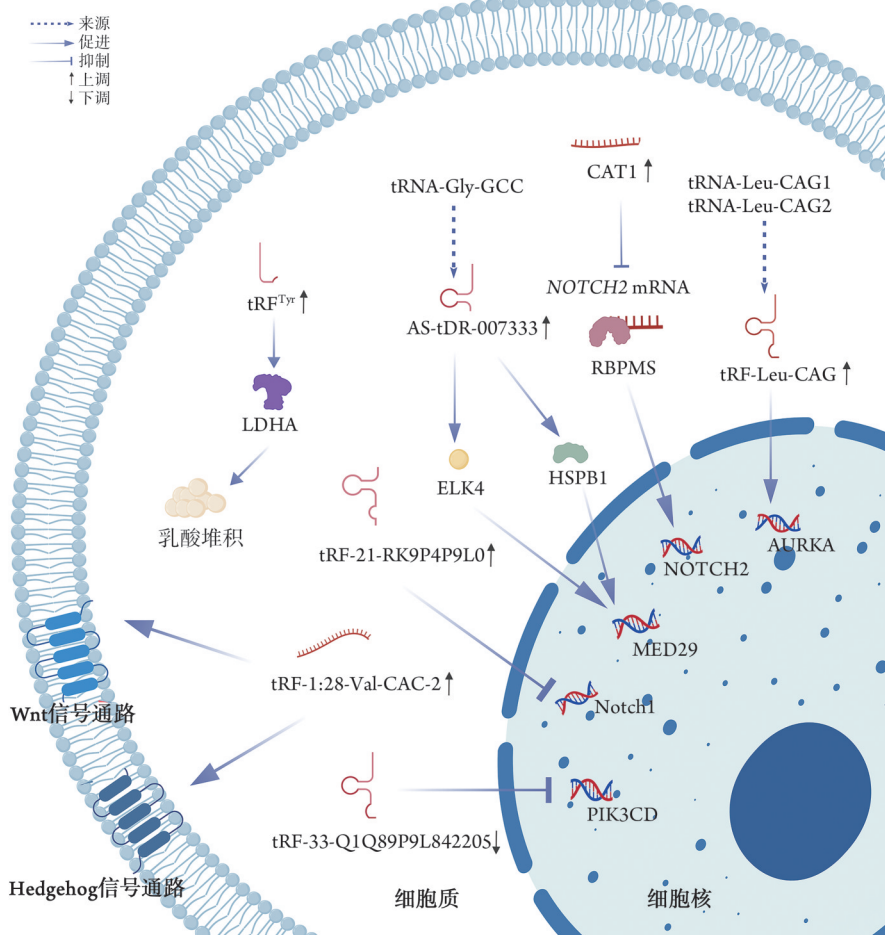
有效连接接头序列^[15]。且tsRNA携带大量阻断反转录的RNA修饰,导致tsRNA的cDNA文库产出低且具有偏好性。新兴检测方法克服RNA修饰中止的全景RNA展示测序(panoramic RNA display by overcoming RNA modification aborted sequencing, PANDORA-seq)和酸性焦磷酸酶、T4多聚核苷酸激酶及 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶促进的非编码小RNA测序(chromophore-assisted proximity labeling and sequencing, CAP-seq)可通过T4多聚核苷酸激酶(T4 polynucleotide kinase, T4PNK)将2',3'-CP转化为3'-OH并添加至5'-P处阻断接头连接的RNA末端,利用 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶(alpha ketoglutarate dependent dioxygenase, AlkB)去除阻断反转录的RNA修饰(如m¹A、m³C、m¹G、m²G),有效提高tsRNA的检出率^[14,16]。PANDORA-seq与CPA-seq检测是对cDNA的中间体进行测序,而tsRNA转化为cDNA可导致大量RNA修饰信息丢失。tsRNA携带的多种RNA修饰在调控生物发生及生物学功能中起着关键作用。因此,亟须寻找直接对tsRNA进行测序并可同时鉴定RNA修饰的新一代检测方法。目前,新开发的质谱法阶梯互补测序(MS ladder complementation sequencing approach, MLC-seq)和纳米孔测序技术有望突破上述检测方法的局限性。MLC-seq通过整合分子标记与质谱技术,实现RNA序列的直接测序及单碱基修饰的精准识别^[17]。纳米孔测序技术通过实时监测核酸分子穿膜时的电信号变化直接读取RNA序列及修饰特征^[18]。但两类技术仍需解决灵敏度不足、定量偏差及运行成本较高等问题,未来研究可通过优化标记策略、信号解析算法及纳米孔材料等进一步提升其应用潜力。综上,检测方法的不断革新将有助于充分揭示tsRNA的组成和功能。

3 tsRNA在呼吸系统疾病中的生物学功能

tsRNA在呼吸系统疾病中起着重要作用,本节综述tsRNA在呼吸系统癌症(图1)和呼吸系统非肿瘤性疾病中的相关研究进展。

3.1 呼吸系统癌症

3.1.1 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) NSCLC约占肺癌总病例数的85%,根据组织起源、细胞形态、免疫表型及生物学行为不同主要分为腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)、鳞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)和大细胞癌(large cell carcinoma, LCC)等亚型^[19]。NSCLC因早期症状缺乏特异性,无明显临床症状,易被忽视或误诊,因此早期诊断已成为改善患者预后的关键^[20]。目前,常用诊断方法如组织活检、免疫组化等均需通过穿刺或手术获取组织样本,具有侵入性,且由



AURKA. 极光激酶A; NOTCH2. 缺刻基因2; RBPMS. 多重剪接RNA结合蛋白; ELK4. ETS域蛋白4; HSPB1. 热休克蛋白B1; MED29. 中介体复合物29亚基; LDHA. 乳酸脱氢酶A; Notch1. 缺刻基因1; PIK3CD. 磷脂酰肌醇-3肌酶催化亚基δ; 图1使用BioGDP.com绘制

图1 tRNA衍生的小RNA(tsRNA)在呼吸系统癌症中的作用靶点

Fig.1 Targets of tRNA-derived small RNA (tsRNA) in respiratory system cancer

于肿瘤异质性影响可能出现假阴性或假阳性结果^[21-22]。近年研究发现, tsRNA可通过多种作用机制参与NSCLC的发生发展, 具有无创、易取样及可重复性等优势, 有望成为NSCLC预后预测中潜在的新型生物标志物^[8]。

研究发现, tRF-Leu-CAG在NSCLC组织中过表达, 可增加极光激酶A(aurora kinase A, AURKA)的活性, 促进G₀/G₁期细胞周期进展, 加速肿瘤细胞增殖^[23]。在NSCLC细胞中, 癌症相关tRF 1(cancer associated tRF 1, CAT1)与NOTCH2癌基因竞争性结合多重剪接RNA结合蛋白(RNA-binding protein with multiple splicing, RBPMS), 抑制碳分解阻遏蛋白4(carbon catabolite repression 4, CCR4-NOT)介导的NOTCH2 mRNA降解, 从而促进肿瘤细胞的增殖和转移^[24]。新型tRF(AS-tDR-007333)在NSCLC细胞和组织中的表达明显上调, 通过结合热休克蛋白B1(heat shock protein beta-1, HSPB1)可激活中介体复合物29亚基(mediator complex subunit, MED29)启动子

区的H3K4me1和H3K27ac, 增加癌症基因的表达, 同时诱导转录因子ELK4与MED29启动子结合, 增加癌症基因的转录活性, 协同促进NSCLC的恶性进展^[25]。临床研究发现, 与正常对照组相比, NSCLC患者血清中tRF-31-79MP9P9NH57SD表达明显上调, 其诊断效能优于传统标志物神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)与细胞角蛋白19片段21-1(cytokeratin 19 fragment 21-1, CYFRA21-1), ROC曲线下面积(area under curve, AUC)为0.733(敏感度48.96%, 特异度90.62%)^[26]。tsRNA在NSCLC不同亚型中特异性表达。在肺腺癌中, tRF-1s(tRF-Ser-TGA-010、tRF-Arg-CCT-018和tRF-Val-CAC-017)表达明显下调, 可调控丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路促进癌症进展^[27]。而tRF-21-RK9P4P9L0在肺腺癌中表达明显上调, 通过抑制Notch 1的表达可提高A549和H1299细胞的增殖、侵袭及迁移能力^[28]。肺鳞癌中AlaCGC 5'-tRF、AsnGTT 3'-tRF和IleTAT 5'-tRF表达明显上调, 且与

患者预后不良密切相关^[29]。综上, tsRNA可通过调节激酶活性、蛋白质互作等途径促进NSCLC的进展, 进一步研究其在不同亚型中的特异性调控机制及临床价值可为疾病精准诊疗提供新视角。

3.1.2 喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC) LSCC占喉癌总病例的85%~96%, 是常见的头颈部恶性肿瘤之一^[30]。tsRNA可通过多种方式调节LSCC的进展。研究发现, LSCC细胞中tRF^{Tyr}表达较正常细胞明显上调, 其通过与乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)相互作用提高LDHA的活性, 诱导LSCC细胞中的乳酸蓄积, 酸化癌细胞增殖时的缺氧微环境, 促进LSCC的进展。且tRF^{Tyr}的高表达与LSCC的T分期、淋巴结转移、晚期临床分期及不良预后呈明显正相关^[31]。另有研究发现, 与癌旁组织相比, 特异性5'-tiRNA片段(tRF-33-Q1Q89P9L842205)在LSCC组织中表达明显下调, 通过直接沉默磷脂酰肌醇-3肌酶催化亚基 δ (phosphoinositide-3 kinase catalytic subunit δ , PIK3CD)可阻断LSCC细胞的增殖、迁移等相关信号通路^[32]。ROC分析显示, tRF-33-Q1Q89P9L842205在鉴别LSCC患者与正常对照组时, AUC为0.661(敏感度73.3%, 特异度57.8%), 其表达下调与淋巴结转移和晚期临床分期密切相关(AUC分别为0.744和0.691)^[32]。综上, tsRNA可通过影响细胞代谢、靶基因沉默等途径双向调控LSCC的疾病进程, 并在疾病诊断、分期及预后评估方面具有潜力。

3.1.3 鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC) NPC是一种起源于鼻咽上皮细胞的恶性肿瘤。由于NPC发病部位隐蔽, 早期无明显临床症状, 确诊时多为晚期^[33]。高发率和致死性转移是NPC患者死亡的主要原因^[34]。目前, tsRNA在NPC中的生物学功能尚不明确。研究发现, 原发性NPC组织中tRF-1:28-Val-CAC-2和tRF-1:24-Ser-CGA-1-M3的表达明显上调, tRF-55:76-Arg-ACG-1-M2的表达明显下调^[35]。基因本体(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析发现, tRF-1:28-Val-CAC-2在癌症相关通路(如Hedgehog信号通路和Wnt信号通路)中发挥至关重要的作用, ROC分析显示其可较好地鉴别原发性NPC患者与正常对照组(AUC=0.732, 敏感度80%, 特异度70%), 表明该tsRNA具有潜在的诊断价值。

3.2 呼吸系统非肿瘤性疾病

3.2.1 肺损伤 急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是严重呼吸衰竭的主要原因, 由肺部感染、严重休克或创伤诱发^[36]。研究发现, tRFs在脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的ALI小鼠肺泡巨噬细胞外泌

体中表达异常, 其中tRF-22-8BWS7K092表达明显上调, 通过结合Wnt蛋白家族成员5B(Wnt family member 5B, WNT5B)可激活Hippo信号通路, 诱导MLE-12小鼠肺上皮细胞铁死亡, 促进ALI的进展^[37]。另有研究发现, 经右旋美托咪定(dexmedetomidine, DEX)处理后ALI小鼠的tsRNA表达谱发生改变(tsRNA-1018、tsRNA-3045b、tsRNA-5021a和tsRNA-102表达明显上调, tsRNA-3025b表达明显下调), 进一步通过生物信息学分析发现上述靶基因在磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路中明显富集^[38]。且早期研究证实, DEX可通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路缓解ALI症状^[39]。因此, 上述tsRNAs在DEX治疗ALI中发挥重要作用, 有望成为ALI的潜在治疗新靶点。

放射性肺损伤(radiation-induced lung injury, RILI)是胸部放疗的常见并发症之一, 影响胸部恶性肿瘤患者的总体预后^[40-41]。研究发现, tRF-Gly-GCC在X线诱导的RILI中表达明显上调, 可抑制支气管上皮细胞增殖, 促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生和细胞凋亡, 其分子机制可能与PI3K/Akt和乙酰化叉头状转录因子1(forkhead box, FOXO1)信号通路有关^[42], 在RILI中的应用价值值得深入研究。

3.2.2 肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH) PH是以肺动脉血管重塑为特征的进展性疾病, 主要由肺动脉平滑肌细胞(pulmonary arterial smooth muscle cells, PSMCs)的过度增殖和抗凋亡引起^[43]。研究发现, 低氧性PH患者的肺组织和血清中 o^8 G修饰的tRF-1-AspGTC表达明显上调, 发生位点为该tsRNA种子区域的第5位G(So^8 G tRF-1-AspGTC)^[44], 通过靶向抑制Wnt蛋白家族成员5A(WNT5A)和胱天蛋白酶3(caspase-3, CASP3)的表达, 诱导PSMCs细胞增殖并抑制其凋亡, 促进PH的发生发展。 So^8 G tRF-1-AspGTC表达水平与肺动脉收缩压和平均肺动脉压呈明显正相关关系, 提示其可作为低氧性PH预测、诊断的潜在标志物^[44]。

3.2.3 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) OSAHS是一种常见的儿科疾病, 早期诊断和治疗可预防该疾病引起的多系统并发症, 改善患儿预后^[45]。目前, tsRNA在儿童OSAHS发病机制中的研究尚不完善, 但在临床诊断中展现出良好的潜力。研究发现, OSAHS患儿血浆中tRF-21-U0EZY9X1B、tRF-16-79MP9PD和tRF-28-OB169trf0PQR304表达明显下调, 与扁桃体肿大程度、血红蛋白浓度、三酰甘油及肌

酸激酶同工酶等关键临床指标密切相关^[46-47]。ROC分析显示, tRF-16-79MP9PD和tRF-28-OB169trf0PQR304联合鉴别 OSAHS 患儿与正常对照组时 AUC 为 0.83(敏感度 73.46%, 特异度 76.32%), 具有较高的诊断效能^[47]。这些研究均提示 tRF 可作为 OSAHS 的潜在生物标志物, 这为儿童 OSAHS 的无创诊断和病情评估提供了新方向。

3.2.4 呼吸道病毒感染 呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是婴儿期到幼儿期儿童下呼吸道感染的主要原因^[48]。研究发现, tRF5-GluCTC、tRF5-GlyCCC和tRF5-LysCTT在RSV感染的细胞中表达明显上调^[49-50]。tRF5-GluCTC通过其3'端特异性识别APOER2 mRNA的3'-UTR序列并抑制APOER2的表达, 促进RSV复制。tRF5-GlyCCC和tRF5-LysCTT具有基因沉默功能, 但其影响RSV复制的分子机制仍需进一步研究。tRNA修饰对于RSV感染中功能性tRF的生物合成具有重要意义, 如RSV感染后可增强AlkB同源物1(Alkb homolog 1, ALKBH1)的活性, 去除tRNA-GluCTC甲基化修饰, 促进RSV复制调节因子tRF5-GluCTC从tRNA-GluCTC的5'端裂解产生^[51]。因此, 探索RNA修饰在RSV感染中的作用, 有利于发现呼吸道病毒感染的新调节因子。

严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)所致的新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)曾在全球范围内大流行并严重威胁公共

卫生安全, 目前已得到有效控制^[52]。研究发现, tRF-5在SARS-CoV-2感染的细胞系中表达明显上调, 其通过抑制轴突导向因子(Semaphorin3, SEMA3C)表达, 促进SARS-CoV-2与SEMA3C竞争性结合神经纤毛蛋白1(neuropilin 1, NRP1)受体, 增强SARS-CoV-2的侵袭能力^[53]。另有研究发现, SARS-CoV-2感染可通过诱导COVID-19患者血小板中tRF表达异常, 引发弥漫性血管内凝血, 从而导致重症肺炎^[54], 但其具体机制尚不明确, 仍需要进一步研究验证, 这为疾病的诊疗提供了新思路。

流感病毒(influenza virus, IFV)是引起流行性感感冒的病原体。IFV根据其核蛋白和基质蛋白的抗原性不同, 分为甲型、乙型、丙型和丁型, 其中甲型流感较为常见且致病性较强^[55]。感染甲型流感的C57BL/6J和DBA/2J小鼠肺组织中GtsRNA-Arg-CCT、GtsRNA-Arg-TCT和GtsRNA-Lys-TTT表达明显上调, 可作为表观遗传调控因子在调节宿主对IFV感染的反应中发挥作用^[56]。目前, 关于tsRNA在IFV中的研究较少, 未来对其他病毒株的研究将有助于进一步揭示tsRNA的作用及应用价值。

总之, tsRNA可通过调节激酶活性、蛋白互作、细胞代谢、基因表达及信号通路等分子机制影响呼吸系统疾病的进展。现有研究已初步验证tsRNA在临床诊断、治疗和预后评估中的潜在应用价值(表1^[23-29,31-32,35,37-38,42,44,46-47,49-50,53,56])。

表1 tRNA衍生的小RNA(tsRNA)在呼吸系统疾病中的表达、调控机制及临床价值

Tab.1 Expression, regulatory mechanism and clinical value of tRNA-derived small RNA (tsRNA) in respiratory diseases

疾病	tsRNA	表达	调控机制	临床价值	文献
NSCLC	tRF-Leu-CAG	上调	通过增加AURKA激酶活性加速癌细胞增殖		[23]
	CAT1	上调	通过与NOTCH2竞争性结合RBPMS蛋白促进癌细胞增殖和转移		[24]
	AS-tDR-007333	上调	通过与HSPB1蛋白互作或刺激转录因子ELK4, 增加MED29致癌基因表达	预后评估	[25]
	tRF-31-79MP9P9NH57SD	上调		诊断	[26]
	tRF-Ser-TGA-010				
	tRF-Arg-CCT-018	下调	通过调控MAPK信号通路促进癌症发生和恶性进展		[27]
	tRF-Val-CAC-017				
	tRF-21-RK9P4P9L0	上调	通过抑制Notch 1通路促进癌细胞增殖、侵袭和迁移		[28]
	AlaCGC 5'-tRF				
	AsnGTT-3'-tRF	上调		预后评估	[29]
LSCC	tRFTyr	上调	通过与LDHA互作, 诱导癌细胞中乳酸蓄积, 酸化微环境, 促进癌细胞增殖	预后评估	[31]
	tRF-33-Q1Q89P9L842205	下调	通过直接沉默PIK3CD来阻断癌细胞增殖和迁移	诊断/预后评估	[32]
NPC	tRF-1: 28-Val-CAC-2			诊断	
	tRF-1: 24-Ser-CGA-1-M3	上调			[35]
	tRF-76: 1-Tyr-GTA-2-M0				
ALI	tRF-22-8BWS7K092	上调	通过结合WNT5B激活Hippo信号通路, 诱导MLE-12小鼠肺上皮细胞铁死亡, 从而促进ALI的进展		[37]

(续表)

疾病	tsRNA	表达	调控机制	临床价值	文献
	tsRNA-1018 tsRNA-3045b tsRNA-5021a、tsRNA-102	上调		治疗	[38]
	tsRNA-3025b	下调		治疗	[38]
RILI	tRF-Gly-GCC	上调	可能通过 PI3K/AKT 和 FOXO1 信号通路促进疾病进展		[42]
PH	So8G tRF-1-AspGTC	上调	通过靶向抑制 WNT5A 和 CASP3 的表达, 诱导 PSMCs 细胞增殖并抑制凋亡, 加速疾病进展	诊断/治疗	[44]
OSAHS	tRF-21-U0EZY9X1B tRF-16-79MP9PD tRF-28-OB1690PQR304	下调		诊断	[46-47]
	tRF5-GluCTC	上调	通过沉默 APOER2 来促进 RSV 复制	治疗	[49]
RSV	tRF5-GlyCCC tRF5-LysCTT	上调			[50]
SARS-CoV-2	tRF5	上调	通过抑制 SEMA3C 表达, 促进 SARS-CoV-2 与 SEMA3C 竞争性结合 NRP1 受体, 增强 SARS-CoV-2 的感染能力		[53]
IFV	GtsRNA-Arg-CCT GtsRNA-Arg-TCT GtsRNA-Lys-TTT	上调			[56]

NSCLC. 非小细胞肺癌; LSCC. 喉鳞状细胞癌; NPC. 鼻咽癌; ALI. 急性肺损伤; RILI. 放射性肺损伤; PH. 肺动脉高压; OSAHS. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; RSV. 呼吸道合胞病毒; SARS-CoV-2. 严重急性呼吸综合征冠状病毒2型; IFV. 流感病毒; AURKA. 极光激酶A; NOTCH2. 缺刻基因2; RBPMS. 多重剪接RNA结合蛋白; HSPB1. 热休克蛋白B1; ELK4. ETS域蛋白4; MED29. 中介体复合物29亚基; MAPK. 丝裂原活化蛋白激酶; Notch1. 缺刻基因1; LDHA. 乳酸脱氢酶A; PIK3CD. 磷脂酰肌醇-3肌醇催化亚基 δ ; WNT5B. Wnt蛋白家族成员5B; Hippo. 河马信号通路; PI3K. 磷脂酰肌醇3激酶; AKT. 蛋白激酶B; FOXO1. 乙酰叉头状转录因子1; WNT5A. Wnt蛋白家族成员5A; CASP3. 胱天蛋白酶3; PSMCs. 肺动脉平滑肌细胞; APOER2. 载脂蛋白E2受体抗体; SEMA3C. 轴突导向因子; NRP1. 神经纤毛蛋白1

4 总结与展望

tsRNA 作为一类具有多种生物学功能的新型 sncRNA, 在呼吸系统疾病研究领域备受关注。本文总结 tsRNA 的来源、分类与检测方法, 重点阐述其在呼吸系统疾病中的生物学功能、相关调控机制及作为生物标志物的临床应用价值。尽管当前研究已取得一定进展, 但仍存在以下局限: (1) 现有成果多聚焦于肺癌等恶性肿瘤, 对慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘等非肿瘤性慢性呼吸系统疾病的研究鲜少; (2) 目前关于 tsRNA 的研究多以 tRF 为主, tiRNA 相关研究较少; (3) 多数研究停留在表型关联层面, 缺乏对具体分子机制的深入探索; (4) tsRNA 在疾病诊断和预后评估中的准确性可能受限于样本量不足; (5) 复杂的 RNA 修饰可干扰 tsRNA 表达的后续检测。但随着单细胞测序、纳米孔测序等高精度检测技术的突破, 结合深度学习算法可建立多维度生物信息学预测模型, 而针对新型分子标记筛选平台的构建则将有效提升大样本多中心研究的可行性。技术革新将有助于阐明 tsRNA 在呼吸系统疾病中的调控网络, 并促进其从基础研究向临床应用转化。

【参考文献】

- [1] 龙政, 刘威, 齐金蕾, 等. 1990-2019年中国慢性呼吸系统疾病死亡情况及变化趋势[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(1): 14-21.
- [2] Li ZJ, Zhang HY, Ren LL, *et al.* Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5026.
- [3] Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(9): 624-639.
- [4] 石兴文, 尹鸿涛, 刘进进, 等. 兰州市城关区中老年人群恶性肿瘤发病与死亡情况及其危险因素队列研究[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(7): 761-769.
- [5] 王娟, 韩旭, 赵宁, 等. 长链非编码RNA在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 医学新知, 2023, 33(3): 228-236.
- [6] Gu W, Shi J, Liu H, *et al.* Peripheral blood non-canonical small non-coding RNAs as novel biomarkers in lung cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 159.
- [7] Zhang L, Liu J, Hou Y. Classification, function, and advances in tsRNA in non-neoplastic diseases[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(11): 748.
- [8] Chen Y, Shao Z, Wu S. Research progress on the tsRNA biogenesis, function, and application in lung cancer[J]. Noncoding RNA Res, 2025, 10: 63-69.
- [9] Kumar P, Anaya J, Mudunuri SB, *et al.* Meta-analysis of tRNA derived RNA fragments reveals that they are evolutionarily conserved and associate with AGO proteins to recognize specific

- RNA targets[J]. *BMC Biol*, 2014, 12: 78.
- [10] Zhu L, Ge J, Li T, *et al.* tRNA-derived fragments and tRNA halves: the new players in cancers[J]. *Cancer Lett*, 2019, 452: 31-37.
- [11] Karousi P, Katsaraki K, Papageorgiou SG, *et al.* Identification of a novel tRNA-derived RNA fragment exhibiting high prognostic potential in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(4): 498-504.
- [12] Park EJ, Kim TH. Fine-tuning of gene expression by tRNA-derived fragments during abiotic stress signal transduction[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 518.
- [13] Li S, Hu GF. Emerging role of angiogenin in stress response and cell survival under adverse conditions[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(7): 2822-2826.
- [14] Shi J, Zhang Y, Tan D, *et al.* PANDORA-seq expands the repertoire of regulatory small RNAs by overcoming RNA modifications[J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(4): 424-436.
- [15] Chen Q, Zhang X, Shi J, *et al.* Origins and evolving functionalities of tRNA-derived small RNAs[J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(10): 790-804.
- [16] Wang H, Huang R, Li L, *et al.* CPA-seq reveals small ncRNAs with methylated nucleosides and diverse termini[J]. *Cell Discov*, 2021, 7(1): 25.
- [17] Kimura S, Dedon PC, Waldor MK. Comparative tRNA sequencing and RNA mass spectrometry for surveying tRNA modifications[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(9): 964-972.
- [18] Thomas NK, Poodari VC, Jain M, *et al.* Direct nanopore sequencing of individual full length tRNA strands[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(10): 16642-16653.
- [19] Wang Y, Zhang Y, Ren N, *et al.* Repeat biopsy versus initial biopsy in terms of complication risk factors and clinical outcomes for patients with non-small cell lung cancer: a comparative study of 113 CT-guided needle biopsy of lung lesions[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1367603.
- [20] 王安, 李涛, 卢迪, 等. 晚期经治非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 获得性 RET 融合突变耐药的研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(9): 1080-1087.
- [21] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 42-44.
- [22] MET 免疫组织化学标准化判读专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会分子病理协作组. 非小细胞肺癌 MET 免疫组织化学检测和判读标准中国专家共识(2023 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2023, 52(11): 1090-1097.
- [23] Shao Y, Sun Q, Liu X, *et al.* tRF-Leu-CAG promotes cell proliferation and cell cycle in non-small cell lung cancer[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2017, 90(5): 730-738.
- [24] Yu M, Yi J, Qiu Q, *et al.* Pan-cancer tRNA-derived fragment CAT1 coordinates RBPMS to stabilize *NOTCH2* mRNA to promote tumorigenesis[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(11): 113408.
- [25] Yang W, Gao K, Qian Y, *et al.* A novel tRNA-derived fragment AS-tDR-007333 promotes the malignancy of NSCLC via the HSPB1/MED29 and ELK4/MED29 axes[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 53.
- [26] Li J, Cao C, Fang L, *et al.* Serum transfer RNA-derived fragment tRF-31-79MP9PNH57SD acts as a novel diagnostic biomarker for non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(7): 5576497.
- [27] Huang LT, Cui M, Silva M, *et al.* Expression profiles of tRNA-derived fragments and their potential roles in lung adenocarcinoma[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(4): 196.
- [28] Wang J, Liu X, Cui W, *et al.* Plasma tRNA-derived small RNAs signature as a predictive and prognostic biomarker in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 59.
- [29] Magesh S, Gande P, Yalamarty R, *et al.* Characterization of tRNA-derived fragments in lung squamous cell carcinoma with respect to tobacco smoke[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5501.
- [30] Lv Y, Wang Y, Zhang Z. Potentials of lncRNA-miRNA-mRNA networks as biomarkers for laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Hum Cell*, 2023, 36(1): 76-97.
- [31] Zhao R, Yang Z, Zhao B, *et al.* A novel tyrosine tRNA-derived fragment, tRF(Tyr), induces oncogenesis and lactate accumulation in LSCC by interacting with LDHA[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 49.
- [32] Deng H, Wang J, Ye D, *et al.* A 5'-tiRNA fragment that inhibits proliferation and migration of laryngeal squamous cell carcinoma by targeting PIK3CD[J]. *Genomics*, 2022, 114(4): 110392.
- [33] 宋娟, 孙轶, 廖加群, 等. 尼妥珠单抗联合 TP 方案诱导化疗对 EGFR 阳性局部晚期鼻咽癌的近期疗效及其安全性[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(6): 623-628.
- [34] Mo Y, Wang Y, Zhang S, *et al.* Circular RNA circRNF13 inhibits proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma via SUMO2[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 112.
- [35] Lu Z, Su K, Wang X, *et al.* Expression profiles of tRNA-derived small RNAs and their potential roles in primary nasopharyngeal carcinoma[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 780621.
- [36] Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG. Fifty years of research in ARDS. Setting positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(11): 1429-1438.
- [37] Wang W, Zhu L, Li H, *et al.* Alveolar macrophage-derived exosomal tRF-22-8BWS7K092 activates Hippo signaling pathway to induce ferroptosis in acute lung injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107: 108690.
- [38] Lin Y, Cai J, Huang D, *et al.* Effects of dexmedetomidine on the expression profile of tsRNAs in LPS-induced acute lung injury[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(1): e24115.
- [39] Meng L, Li L, Lu S, *et al.* The protective effect of dexmedetomidine on LPS-induced acute lung injury through the HMGB1-mediated TLR4/NF-kappaB and PI3K/Akt/mTOR pathways[J]. *Mol Immunol*, 2018, 94: 7-17.
- [40] Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, *et al.* Radiation-induced lung injury: assessment and management[J]. *Chest*, 2019, 156(1): 150-162.
- [41] 武忠宝, 徐莹, 柳云恩, 等. 基于蛋白组学探讨放射性肺损伤致病机制[J]. *临床军医杂志*, 2024, 52(7): 661-665, 670.
- [42] Deng L, Wang H, Fan T, *et al.* Potential functions of the tRNA-derived fragment tRF-Gly-GCC associated with oxidative stress in radiation-induced lung injury[J]. *Dose Response*, 2022, 20(3): 15593258221128744.
- [43] Johnson S, Sommer N, Cox-Flaherty K, *et al.* Pulmonary hypertension: a contemporary review[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 208(5): 528-548.
- [44] Zhang J, Li Y, Chen Y, *et al.* o⁸G Site-specifically modified tRF-1-AspGTC: a novel therapeutic target and biomarker for pulmonary

- hypertension[J]. *Circ Res*, 2024, 135(1): 76-92.
- [45] Bitners AC, Arens R. Evaluation and management of children with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Lung*, 2020, 198(2): 257-270.
- [46] Lu Y, Fu Q, Cai X, *et al.* The potential of tRF-21-U0EZY9X1B plasmatic level as a biomarker of children with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 197.
- [47] Wu J, Cai X, Lu Y, *et al.* Plasma tRF-16-79MP9PD and tRF-28-OB1690PQR304 as potential biomarkers for 4- to 7-year-old children with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1141348.
- [48] Mazur NI, Martinon-Torres F, Baraldi E, *et al.* Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(11): 888-900.
- [49] Deng J, Ptashkin RN, Chen Y, *et al.* Respiratory syncytial virus utilizes a tRNA fragment to suppress antiviral responses through a novel targeting mechanism[J]. *Mol Ther*, 2015, 23(10): 1622-1629.
- [50] Zhou J, Liu S, Chen Y, *et al.* Identification of two novel functional tRNA-derived fragments induced in response to respiratory syncytial virus infection[J]. *J Gen Virol*, 2017, 98(7): 1600-1610.
- [51] Choi EJ, Wu W, Zhang K, *et al.* Parent tRNA modification status determines the induction of functional tRNA-derived RNA by respiratory syncytial virus infection[J]. *Viruses*, 2022, 15(1): 57.
- [52] Kowsar R, Rahimi A M, Sroka M, *et al.* Risk of mortality in COVID-19 patients: a meta- and network analysis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 2138.
- [53] Imirowicz I, Saifee A, Henry L, *et al.* Unique tRNA fragment upregulation with SARS-CoV-2 but not with SARS-CoV infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 399.
- [54] Nersisyan S, Montenont E, Loher P, *et al.* Characterization of all small RNAs in and comparisons across cultured megakaryocytes and platelets of healthy individuals and COVID-19 patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(11): 3252-3267.
- [55] Javanian M, Barary M, Ghebrehewet S, *et al.* A brief review of influenza virus infection[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(8): 4638-4646.
- [56] Ko EA, Zhou T, Ko JH. Insight into noncanonical small noncoding RNAs in influenza a virus infection[J]. *Virus Res*, 2024, 350: 199474.

(责任编辑: 纪方方, 郭蕊)



解放军医学杂志®