·综 述·

转运 RNA 来源小 RNA 与肾脏疾病研究进展

陈馨悦，王彦哲*
（上海交通大学医学院附属同仁医院肾内科，上海 200336）

摘要：转运 RNA 来源小 RNA（transfer RNA-derived small RNA，tsRNA）是由前体或成熟转运 RNA 通过核酸内切酶切割产生的转运 RNA 片段，具有调节基因表达、表观遗传和免疫反应等功能，被证实在多系统疾病及其肿瘤中发挥作用，且与肾脏疾病密切相关。现综述 tsRNA 产生和分类、生物学功能及其在肾脏疾病中的作用，阐述 tsRNA 作为肾脏疾病早期诊断标志物和治疗靶点的意义，旨在为临床提供参考。

关键词：转运 RNA 来源小 RNA；转运 RNA 来源应激诱导 RNA；转运 RNA 衍生片段；肾脏疾病
中图分类号：R692 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2025）11-1172-009
引用：陈馨悦, 王彦哲. 转运 RNA 来源小 RNA 与肾脏疾病研究进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46（11）: 1172-1180. DOI：10.13683/j.wph.2025.11.013

Research progress of transfer RNA-derived small RNA and kidney disease

CHEN Xinyue, WANG Yanzhe*
（*Department of Nephrology, Tongren Hospital Shanghai Jiao Tong University School Of Medicine, Shanghai 200336, China*）

Abstract: Transfer RNA-derived small RNA（tsRNA）is a tRNA fragment produced by cutting precursors or mature tRNA through endonucleases. It has functions such as regulating gene expression, epigenetics and immune responses. It has been confirmed to play a role in multiple system diseases and their tumors, and is closely related to kidney diseases. This paper reviewed the generation and classification of tsRNA, its biological functions, and its role in kidney diseases, and elaborated on the significance of tsRNA as an early diagnostic marker and therapeutic target for kidney diseases, aiming to provide a reference for clinical practice.

Key words: transfer RNA-derived small RNA; transfer RNA-derived stress-induced RNA; transfer RNA-derived fragment; kidney disease

转运 RNA（transfer RNA，tRNA）是一类组成型非编码 RNA（non-coding RNA，ncRNA），是一类短链 ncRNA（small non-coding RNA，sncRNA）重要来源，这类 sncRNA 被称为 tRNA 来源小 RNA（transfer RNA-derived small RNA，tsRNA），其在血清和细胞外囊泡（extracellular vesicle，EV）中差异表达，具有疾病和组织特异性[1]。tsRNA 在自身免疫、呼吸系统、心血管系统、消化系统及神经系统疾病及相关肿瘤中的作用，类似小干扰 RNA（small interfering RNA，siRNA）和微小 RNA（microRNA，miR）[2—6]。

肾脏疾病为全球公共健康问题之一，目前已导致 7.5 亿患者死亡[7]，成为全球第 12 位死因[8]。tsRNA 在肾脏损伤和修复过程中具有重要作用，可能适合作为早期诊断的生物标志物，为肾脏疾病治疗提供新靶点，但其具体机制仍需进一步展开探讨[9—10]。现综述 tsRNA 生物发生机制及其功能调控，

收稿日期：2024-12-28；**修回日期：**2025-07-12
作者简介：陈馨悦，博士研究生，研究方向：糖尿病肾病诊治。
通信作者：王彦哲，主治医师，研究方向：代谢性肾病与肾脏纤维化。
基金项目：国家自然科学基金面上项目（82170745）

重点探讨其在肾脏疾病发生发展中的潜在作用。

1 tsRNA 简介

随着高通量测序技术和生物信息学发展，人们发现 tsRNA 是前体或成熟 tRNA 在相关核酸酶作用下通过断裂方式形成的[11—12]。体液中 tsRNA 以 EV 形式存在，在多泡体（multivesicular body，MVB）内形成，并通过 MVB 与质膜融合从细胞中分泌，其囊泡膜免受核酸酶消化，故较缺乏蛋白质或 EV 的 DNA/RNA 更稳定[13]。

1.1 tRNA 的生物发生

RNA 聚合酶（polymerase，Pol）Ⅲ参与 tRNA 转录，主要由转录因子（transcription factor，TF）ⅢB 和 TFⅢC 引导。TFⅢB-1 等将 RNA PolⅢ募集到转录起始位点后，转录前体 tRNA[14]；而前体 tRNA 需由核酸内切酶（ribonuclease，RNase）P 和 RNase Z 分别切割 5' 前导和 3' 拖尾序列[15]，并由 tRNA 剪接核酸内切酶复合物，最终形成成熟 tRNA[16]。成熟 tRNA 相对稳定，在生理、应激或疾病条件下可动态调节，但 L 一端的反密码子环和 L 弯曲位点的 tRNA 弯头相对暴露[17]，故上述两点可能被非特异性应激信号、酶或核酶及两者组合特异性识别并破坏[18]，成为部分 tRNA 衍生片段来源。

1.2 tsRNA 的生物发生和分类

tsRNA 表现显著异质性，其结构和功能因来源、序列、长度及化学修饰不同而各异[19]。根据来源，tsRNA 主要分为 tRNA 半分子和 tRNA 衍生片段（transfer RNA-derived RNA fragment，tRF）两类[12]；来源于成熟 tRNA 的片段主要分为 tRNA 衍生的应激诱导的 RNA（transfer RNA-derived stress-induced RNA，tiRNA）和较小的 tRF 两类；来源于前体 tRNA 的片段以产生于 5' 前导或 3' 拖尾序列为区分标准[1]。

tRNA 半分子多由应激诱导产生，故又称为 tiRNA[20]。部分 tiRNA 由 RNase 作用于成熟 tRNA 反密码子环产生，参与切割的 RNase 因物种而异。属于 RNase A 超家族的脊椎动物特异性血管生成素（angiogenin，ANG）为分泌型 RNase，主要负责 tRNA 切割，主要靶标是在其反密码子环中具有 CA 序列的 tRNA，参与宿主免疫防御[21—22]。在应激状态下，细胞质 ANG 通常通过内源性 RNase 抑制剂解离被激活，将成熟 tRNA 切割成 tiRNA[23]。此外，机体被病毒感染时 tiRNA 亦可产生，RNase L 选择性切割特定 tRNA 反密码子环，产生特定 tiRNA 以达到保护作用[20]。与此相关的还包括 schlafen（SLFN）11 及 SLFN13 等干扰素刺激因子[24—25]，同时 RNase T2 亦可在某些条件下切割产生 tiRNA[26]。需注意的是，tiRNA 含有 tRNA3' 或 5' 端，3'-tiRNA 因含有可变环和 CCA 末端故较 5'-tiRNA 更长[20]，且 5' 端为羟基基团而非磷酸基团[11]。

此外，tsRNA 还包括 tRF，tRF 具有 5' 磷酸基团和 3' 羟基基团，与应激刺激无关，表达稳定[11]。tsRNA 可通过成熟或前体 tRNA 的 D 环、反密码子环或 T 环切割产生，可能存在 Dicer 依赖性和非依赖性，也可由 tiRNA 进一步处理而来[1]。Dicer 及 Drosha 等 RNase Ⅲ家族成员可能与部分 tRF 的产生有关[13,20]。tRF 还可由成熟过程中前体 tRNA 核内裂解产生，被处理以产生包含 5' 前导、3' 拖尾或内含子衍生序列片段[1,11]。一种非特异性细菌 RNase T1 仅在未配对的 G 残基上参与裂解，可产生与血管紧张素和 RNaseA/ Ⅰ不同的片段[27]。血管紧张素和其他反密码子靶向 RNase 同样可参与某些 tRF 发生，且部分 tRF 在对压力的反应中产生，主要取决于 tRNA 中的 T 环[20,27]。

2 tsRNA 的生物学功能

2.1 调控基因表达

2.1.1 调节信使 RNA（messenger RNA，mRNA）稳定性

tsRNA 的调控功能与 miR 类似，通过靶向

mRNA 调节稳定性，使 mRNA 裂解，进而抑制恶性肿瘤细胞转移等。Argonaute 蛋白（Ago）高度保守，在小 RNA 生物发生中发挥关键作用[28]。

KUMAR 等[29]提出，在人胚胎肾细胞（human embryonic kidney 293 cell，HEK293）中 tRF-5、tRF-3 与人类 Ago1、3 和 4 明显相关，表明 Ago-tRF 复合物能与 mRNA 结合，类似于 miR 靶向 mRNA 方式。3'-tRF 与 Ago2 相关，能引导 Ago2 切割靶向 mRNA，在 RNA 干扰途径中发挥作用[27]。tRF-3017A 通过与 Ago 蛋白形成 RNA 诱导沉默复合体调控肿瘤抑制基因 *NELL2*[30]。tsRNA 可能直接与 mRNA 相互作用，直肠癌（rectal cancer）细胞中 tRF/miR-1280 可作用于 mRNA 的 3' 非翻译区（3'-untranslated regions，3'-UTR）结合位点，改变其稳定性，通过 JAG2-Notch-GATA 信号通路使与肿瘤转移相关的转移前微环境表达降低[31]。上游移码突变体蛋白（up-frameshift mutant，UPF）是无义介导的 mRNA 降解机制核心，tRF-Leu-AAG 表达上调，通过 3'-UTR 中的结合位点直接抑制 UPF1 表达，并参与促性腺激素释放激素信号通路，促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭[32]。源自人成熟 B 细胞系 CU1276 的 tRF 展现出类似 miR 的功能特性，可通过结合 mRNA 调控其稳定性[33]。这为前 B 淋巴细胞白血病（leukemia）的分子机制研究提供新视角，尤其在异基因造血干细胞移植后微小残留病监测中，此类 ncRNA 可能成为潜在靶点。

2.1.2 调节蛋白质翻译

tsRNA 可通过影响核糖体生物发生、结合核糖体及影响翻译过程等方式调控蛋白质翻译。

海拉细胞中 3'-tsRNA-Leu-CAG 通过与 mRNA 靶位点碱基互补配对，影响核糖体蛋白 RPS28 翻译，进而影响核糖体生物发生，并可能通过脊椎动物中保守的基因调控机制维持核糖体生物发生[34]。细胞核 Ago/P 元件诱发的精巢萎缩（P-element induced wimpy testis，PIWI）蛋白中的 Twi12 与 Xrn2、Tan1 结合成复合物参与切割前体核糖体 RNA，而这个剪接复合体需 3'-tsRNA 结合，以促进 Twi12 核导入[35]。5'-tRF^{Val} 在 pH 值升高应激条件下，与小核糖体亚基结合干扰有效的转肽作用以抑制翻译活性，生物体中的 tRF^{Val} 通过与 mRNA 竞争性结合小核糖体亚基，抑制翻译起始甚至延伸过程[36]。

此外，5'-tiRNA^{Ala} 通过形成“G- 四链体样结构（G-quadruplex，RG4）”将真核起始因子（eukaryotic translation initiation factor，eIF）4F 从 mRNA 的 m7GTP 帽中置换，且 Y-box 结合蛋白（Y-box binding protein，YB）1 通过阻止 eIF4G 与 m7GTP 结合，抑制翻译起始，同时诱导应激颗粒形成[37]，而 RG4 直接与 eIF4G 结合，抑制 40S 核糖体与 mRNA 识别，致 eIF2α- 独立应激颗粒形成[38]。5'-tRF 与 Ago 蛋白弱相关，干扰 tRNA 充电特异性和翻译延长过程中的肽键合成，且 5'-tiRNA 具有抑制蛋白质翻译的功能[39]。

2.2 调控表观遗传

tsRNA 可通过 Ago 蛋白等调节表观遗传，其异质性同样受表观遗传调控。Ago 蛋白参与表观遗传调控，其分为 AGO 样、PIWI 样和第 3 组亚家族。和 PIWI 相互作用的 RNA（PIWI-interacting RNA，piRNA）簇携带各种类型转座子（transposable elements，TE），其与 PIWI 蛋白结合后抑制 TE，维持种系基因组完整性[40]。虽然 piRNA 被证实在表观遗传方面具有重要作用，但成熟精子中 5'-tiRNA 占多数[41]，提示 tsRNA 可能在代际遗传和表观遗传中发挥重要作用[42]。PIWI 蛋白中 Twi12 可与 3'-tRF 结合[43]，3'-CCA-tRF 通过靶向引物结合位点特异性干扰逆转录，抑制长末端重复序列转录 TE 迁移，控制逃脱表观遗传抑制的 TE，并防御病毒侵入[44]。此外，由 TRMT6/61A 复合物介导的 tRF 负调控 tRF-3 的基因沉默活性[45]；tRF 假尿嘧啶化抑制 tRF 结合蛋白（如 YBX1、DHX36）的募集以促进翻译[46]。

2.3 调节免疫反应

tsRNA 参与免疫相关分子表达，影响免疫反应。CD1 蛋白类似于主要组织相容复合体Ⅰ类分子，可向 T 细胞呈递抗原以激活对病原体免疫反应，且受白介素（interleukin，IL）-4 调控。单核细胞中来源于 $tRNA^{Glu}$ 的 tiRNA 通过诱导启动子区 H3K9 甲基化，显著抑制 CD1a 转录，可作为高分化免疫细胞信号转导媒介[47]。机体在 IL-1β 刺激下内源性产生 tRF-3003a，tRF-3003a 介导的 Janus 激酶 3 的抑制导致其下游靶细胞因子 IL-6 表达降低[48]。

3 tsRNA 在肾脏疾病中的作用

tRF^{Gly}（CCC）、tRF^{Val}（AAC）和 tRF^{Arg}（CCU）丰度较高，可调控肾脏一系列蛋白活性，影响肾脏细胞功能[49]。Dicer 酶和 miR 的产生对缺血性急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）的发展至关重要[50]。miR 和长链 ncRNA 通过靶向 ncRNA，为肾脏疾病早期诊断和精准治疗提供新策略[51—53]。

3.1 tsRNA 在 AKI 和慢性肾病（chronic kidney disease，CKD）中的作用

AKI 是一种由多因素引起的常见异质性疾病，在全球低中等收入国家发病率高。AKI 与死亡率升高、并发症风险增加等相关，病程延长可致 CKD、肾衰竭（renal failure）及心血管疾病发病率和死亡风险增加[54]。缺血再灌注（ischemia-reperfusion，IR）被认为是导致 AKI 的主要原因[50]，在 IR 诱导的 AKI 模型中，铁死亡已被证明能直接导致肾小管坏死，参与疾病发展[55]。在 IR 诱导的不同程度 AKI 模型中，tRF/tiRNA 存在表达差异，其中 tiRNA-Gly-GCC-003、tiRNA-Lys-CTT-003 和 tiRNA-His-GTG-002 的靶基因主要参与自然杀伤细胞介导的细胞毒性途径、柠檬酸循环及肌动蛋白细胞骨架信号通路的调控，这些 tsRNA 可能通过调节肾脏免疫、炎症和代谢过程影响疾病发展[56]。有学者对 tsRNA 在 AKI 中的作用机制展开研究，发现缺氧诱导因子 1α 诱导的 tiR-Lys 在顺铂诱导的 AKI 中具有保护作用，主要通过与 RNA 结合蛋白 GRSF1 相互作用上调 GPX4 水平，抑制肾小管上皮细胞中铁死亡[57]。此外，tRF-Val 通过抑制凋亡蛋白酶激活因子 1 介导的细胞凋亡，发挥对 IR 所致 AKI 的保护作用[58]。miR 能通过靶向 mRNA 以调控基因表达，而 tsRNA 与 miR 功能相似，推测其可能参与脓毒性 AKI 进展[59]。tsRNA 在调节肾脏细胞应激反应和维持肾脏稳态中起重要作用，可能为早期肾脏损伤的生物标志物[60]。

CKD 与心血管疾病进展、严重感染及过早死亡密切相关，管理重点为早期发现和控制危险因素[61]。足细胞是位于肾小球基底膜（glomerular basement membrane，GBM）最外层终末分化的脏层肾小球上皮细胞，其损伤涉及狭缝膜和细胞骨架蛋白质变化、足细胞表面电荷、足细胞与 GBM 间相互作用及细胞凋亡等过程[62]。CKD 的进展与足细胞损伤密切相关[63]。血管紧张素作为一种由肾脏在应激条件下产生的尿毒症毒素，可能有助于肾脏上皮细胞对应激的适应，进一步生成 tsRNA[64]。tsRNA 与足细胞损伤和分化有关，促进细胞应激，最终在血浆中积累，亦可在尿液中检测到[13]。

有学者对比正常分化足细胞与阿霉素诱导足细胞 tRF，证实 tsRNA 与足细胞损伤密切相关[65]。AS-tDR-008924、AS-tDR-011690 可靶向 G 蛋白偶联受体发挥作用，而持续 G 蛋白偶联受体激活与足细胞损伤相关。AS-tDR-003634、AS-tDR-013354 通过结合 Wnt 靶基因发挥调控作用，激活 Wnt/β- 连环蛋白信号，可作为肾小球疾病的治疗策略。AS-tDR-011031、AS-tDR-001008 及 AS-tDR007319 通过与 Rac1 相互作用实现功能，而 Rac1 高活性与足细胞损伤相关。

载脂蛋白（apolipoprotein，Apo）高风险基因变异与特定类型肾病密切相关，tRF 在 *ApoL1* 基因型引起的足细胞病理变化中可能发挥重要作用，其表达特征可能影响足细胞健康和功能，可为研究

ApoL1 相关肾脏疾病提供新线索[66]。研究[62]显示，tRF-003634 通过与 Toll 样受体（Toll receptor，TLR）4 mRNA 结合，减少其稳定性，抑制 *TLR4* 介导的炎症反应，减轻足细胞损伤，有望为 CKD 治疗提供新思路。此外，差异表达的 tRF 可能通过调节鸟苷三磷酸酶介导的小信号转导，影响足细胞足突构建[62]。WILLIAMS 等[67]发现，大量 3'-tRF 和 5'-tRF 在局灶节段性肾小球硬化（focal segmental glomerulosclerosis，FSGS）患者肾脏组织中上调，且大量分子变化先于 FSGS 明显组织学损伤出现。

EV 对泌尿系统疾病研究极为重要，可反映肾脏生理状态，且可能在 AKI 及 CKD 等疾病诊治中发挥关键作用[68]。人脐带间充质干细胞等通过分泌 EV 抑制 p53、Bcl2/Bax 水平以减轻凋亡，保护 AKI 患者肾小管上皮细胞，故可基于 EV 帮助进行疾病诊断[69]。EV 中 miR 及长链 ncRNA 等分子在调节 AKI、CKD 患者细胞死亡和组织修复过程中起关键作用，能靶向肾脏常驻细胞，通过减少不可逆损伤的细胞，减轻实质细胞丧失，促进肾脏修复[70]。tRNA 向细胞外环境释放过程包括加载到细胞内小泡、细胞内小泡交通、内体融合到质膜和质膜脱落等，这可能与胞外 tsRNA 有关[71]。

3.2 tsRNA 在继发性肾病中的作用

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是一种慢性自身免疫性疾病，可引起炎症和多器官系统损伤，尤以肾脏为主要靶点。狼疮性肾炎（lupus nephritis，LN）是 SLE 的严重表现，影响约 40% 的 SLE 患者，是继发性肾小球肾炎的最普遍形式，约 10% ～ 30% 的 LN 患者会在 10 年内进展为终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）[72]。

研究[73]显示，血清 tRF-His-GTG-1 可作为识别 LN 的非侵入性生物标志物，其在 LN 患者血清中表达下调，可用于辨别 SLE 患者是否合并 LN。有学者通过 EV 封装的 tsRNA 进行疾病分子诊断，发现 SLE 与 LN 患者血清 EV 中 tsRNA 有显著差异，证明 tsRNA 具有作为 LN 诊断标志物的潜力[74]。*tiRNA-Gly-GCC-002*、*tRF-Ala-AGC-010*、*tRF-Gln-CTG-005* 及 *tRF-Leu-AAG-001* 等靶基因富集于多种 LN 相关通路，包含细胞黏附分子、丝裂原活化蛋白激酶信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶 - 蛋白激酶 B 信号通路和 B 细胞受体信号通路[75]。SLE 的 $CD4^+$ T 细胞中成熟 3'-tRNA-Leu 加工的小片段 tRF-3009 上调，并可能与 I 型干扰素信号传导和氧化磷酸化代谢有关[76]。ncRNA 在 SLE、LN 中通过 EV 载体等途径，参与调节肾脏损伤相关分子机制，这些分子可作为新型生物标志物用于疾病诊疗，具有广泛的临床应用前景[77]。

糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）是糖尿病（diabetes mellitus）最常见、最严重慢性并发症，早期预防、筛查和有效干预对减少疾病负担、缩小健康差异至关重要[78]。ncRNA 及其 EV 可作为 DKD 早期诊断的生物标志物，亦可为 DKD 的治疗提供新靶点[79]。tRF3-IleAAT 可抑制肾脏细胞外基质积聚，在 DKD 患者血清中显著下调，可能具有抑制铁死亡改善肾功能的潜力，减缓肾脏纤维化[80]。DKD 患者血清中 tRF-1 ： 30-Gln-CTG-4 表达降低约 30%，其调节肾小管细胞外基质积累，且与胰岛素信号通路及 T 细胞受体信号通路等有关，可能是 DKD 进展的新型生物标志物[81]。

3.3 tsRNA 在肾细胞癌（renal cell carcinoma，RCC）中的作用

tsRNA 在肿瘤中分布广泛、稳定性高且特异性表达，在多种肿瘤发生、进展中发挥重要作用，可作为肿瘤诊断和预后评估的标志物[82]。RCC 是最常见的泌尿生殖系统恶性肿瘤，其死亡率为 30% ～ 40%，男性患者多于女性，危险因素包括肥胖、高血压、吸烟及 CKD 等[83]。5'-tiRNA-Arg-CCT、5'-tiRNA-Glu-CTC、5'-tiRNA-Leu-CAG 和 5'-tiRNA-Lys-TTT 在肾透明细胞癌（clear cell renal cell carcinoma，ccRCC）、正常肾组织和血清中表

达，但在 ccRCC 组织中下调，并与不良病理参数相关[84]。tsRNA 在 RCC 患者中差异表达，且与 RCC 细胞增殖、迁移和侵袭等生物学行为有关[85]。因此，tsRNA 有望成为 RCC 新型液体活检生物标志物，在未来治疗中具有潜在应用前景。

4 结语

tsRNA 在肾脏疾病中存在差异表达，可通过靶向 mRNA、与 RNA 结合蛋白相互作用及参与蛋白质翻译等过程调节多种细胞死亡，并影响足细胞损伤修复，在 AKI、CKD 等疾病中发挥重要作用。tsRNA 调节免疫反应，与多种信号通路有关，影响 LN、DKD 等继发性肾病发生、发展。tsRNA 可作为肾脏损伤生物标志物，而其异质性决定功能多样性，靶向 tsRNA 可能减少肾脏细胞损伤、促进组织修复。此外，tsRNA 调节 RCC 细胞增殖及迁移等生物学行为，在肾脏肿瘤诊治中也有一定应用前景。目前，对 tsRNA 机制的研究主要集中于呼吸、消化系统等疾病及相关肿瘤方面，针对肾脏疾病的研究缺乏 tsRNA 机制和靶向疗效的深入探索，未来仍需进一步展开研究。

参考文献：

[1] LIANG Y, JI D, YING X, *et al*. tsRNA modifications: an emerging layer of biological regulation in disease[J]. J Adv Res, 2025, 74: 403-414.

[2] 张孝山. 系统性红斑狼疮tsRNA标志物的筛选及临床评价研究[D]. 荆州: 长江大学, 2023.

[3] 刘露梅, 夏世金, 邓思思, 等. tRNA衍生的小RNA在呼吸系统疾病中的应用研究[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2022, 15(6): 896-899.

[4] ZHANG Q, ZHAO X, SUN M, *et al*. Novel insights into transfer RNA-derived small RNA(tsRNA) in cardio-metabolic diseases[J]. Life Sci, 2024, 341: 122475.

[5] CHEN L, WU Y, TANG Q, *et al*. Oncogenic-tsRNA: a novel diagnostic and therapeutic molecule for cancer clinic[J]. J Cancer, 2024, 15(16): 5403-5414.

[6] LI D, GAO X, MA X, *et al*. Aging-induced $tRNA^{Glu}$-derived fragment impairs glutamate biosynthesis by targeting mitochondrial translation-dependent cristae organization[J]. Cell Metab, 2024, 36(5): 1059-1075.

[7] CREWS DC, BELLO AK, SAADI G. Burden, access, and disparities in kidney disease[J]. Arch Argent Pediatr, 2019, 117(3): e243-e251.

[8] GELADARI E, VALLIANOU N, GELADARI C, *et al*. Failing kidneys in a failing planet; CKD of unknown origin[J]. Rev Environ Health, 2021, 38(1): 125-135.

[9] ORELLANA EA, SIEGAL E, GREGORY RI. tRNA dysregulation and disease[J]. Nat Rev Genet, 2022, 23(11): 651-664.

[10] LI D, XIE X, YIN N, *et al*. tRNA-derived small RNAs: a novel regulatory small noncoding RNA in renal diseases[J]. Kidney Dis(Basel), 2023, 10(1): 1-11.

[11] KUMAR P, KUSCU C, DUTTA A. Biogenesis and function of transfer RNA-related fragments(tRFs)[J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(8): 679-689.

[12] ZHANG L, LIU J, HOU Y. Classification, function, and advances in tsRNA in non-neoplastic diseases[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(11): 748.

[13] TOSAR JP, CAYOTA A. Extracellular tRNAs and tRNA-derived fragments[J]. RNA Biol, 2020, 17(8): 1149-1167.

[14] ARIMBASSERI AG, MARAIA RJ. RNA polymerase Ⅲ advances: structural and tRNA functional views[J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(6): 546-559.

[15] PHIZICKY EM, HOPPER AK. tRNA biology charges to the front[J]. Genes Dev, 2010, 24(17): 1832-1860.

[16] RAMMELT C, ROSSMANITH W. Repairing tRNA termini: news from the 3' end[J]. RNA Biol, 2016, 13(12): 1182-1188.

[17] SU Z, WILSON B, KUMAR P, *et al*. Noncanonical roles of tRNAs: tRNA fragments and beyond[J]. Annu Rev Genet, 2020, 54: 47-69.

[18] 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.

[19] LI Y, YU Z, JIANG W, *et al*. tRNA and tsRNA: from heterogeneity to multifaceted regulators[J]. Biomolecules, 2024, 14(10): 1340.

[20] AKIYAMA Y, IVANOV P. tRNA-derived RNAs: biogenesis and roles in translational control[J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2023, 14(6): e1805.

[21] KIRCHNER S, IGNATOVA Z. Emerging roles of tRNA in adaptive translation, signalling dynamics and disease[J]. Nat Rev Genet, 2015, 16(2): 98-112.

[22] LUO S, HE F, LUO J, *et al*. Drosophila tsRNAs preferentially suppress general translation machinery via antisense pairing and participate in cellular starvation response[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(10): 5250-5268.

[23] LYONS SM, FAY MM, IVANOV P. The role of RNA modifications in the regulation of tRNA cleavage[J]. FEBS Lett, 2018, 592(17): 2828-2844.

[24] LI M, KAO E, MALONE D, *et al*. DNA damage-induced cell death relies on SLFN11-dependent cleavage of distinct type Ⅱ tRNAs[J]. Nat Struct Mol Biol, 2018, 25(11): 1047-1058.

[25] YANG JY, DENG XY, LI YS, *et al*. Structure of schlafen13 reveals a new class of tRNA/rRNA-targeting RNase engaged in translational control[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1165.

[26] MEGEL C, HUMMEL G, LALANDE S, *et al*. Plant RNases T2, but not Dicer-like proteins, are major players of tRNA-derived fragments biogenesis[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(2): 941-952.

[27] LI Z, ENDER C, MEISTER G, *et al*. Extensive terminal and asymmetric processing of small RNAs from rRNAs, snoRNAs, snRNAs, and tRNAs[J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(14): 6787-6799.

[28] JIN S, ZHAN J, ZHOU Y. Argonaute proteins: structures and their endonuclease activity[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(5): 4837-4849.

[29] 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]. Bio Med Central Biol, 2014, 12: 78.

[30] TONG L, ZHANG W, QU B, *et al*. The tRNA-derived fragment-3017A promotes metastasis by inhibiting NELL2 in human gastric cancer[J]. Front Oncol, 2021, 10: 570916.

[31] HUANG B, YANG H, CHENG X, *et al*. tRF/miR-1280 suppresses stem cell-like cells and metastasis in colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2017, 77(12): 3194-3206.

[32] 隋世镇. tRNA衍生片段tRF-Leu-AAG在胰腺癌细胞生物学行为中的作用[D]. 大连: 大连医科大学, 2022.

[33] MAUTE RL, SCHNEIDER C, SUMAZIN P, *et al*. tRNA-derived microRNA modulates proliferation and the DNA damage response and is down-regulated in B cell lymphoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(4): 1404-1409.

[34] KIM HK, XU J, CHU K, *et al*. A tRNA-derived small RNA regulates ribosomal protein S28 protein levels after translation initiation in humans and mice[J]. Cell Rep, 2019, 29(12): 3816-3824.

[35] COUVILLION MT, BOUNOVA G, PURDOM E, *et al*. A tetrahymena Piwi bound to mature tRNA 3' fragments activates the exonuclease Xrn2 for RNA processing in the nucleus[J]. Mol Cell, 2012, 48(4): 509-520.

[36] GEBETSBERGER J, WYSS L, MLECZKO AM, *et al*. A tRNA-derived fragment competes with mRNA for ribosome binding and regulates translation during stress[J]. RNA Biol, 2017, 14(10): 1364-1373.

[37] LYONS SM, GUDANIS D, COYNE SM, *et al*. Identification of functional tetramolecular RNA G-quadruplexes derived from transfer RNAs[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1127.

[38] LYONS SM, KHAREL P, AKIYAMA Y, *et al*. eIF4G has intrinsic G-quadruplex binding activity that is required for tiRNA function[J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(11): 6223-6233.

[39] SOBALA A, HUTVAGNER G. Small RNAs derived from the 5' end of tRNA can inhibit protein translation in human cells[J]. RNA Biol, 2013, 10(4): 553-563.

[40] IWASAKI YW, SIOMI MC, SIOMI H. PIWI-interacting RNA: its biogenesis and functions[J]. Annu Rev Biochem, 2015, 84: 405-433.

[41] KIM HK, YEOM JH, KAY MA. Transfer RNA-derived small RNAs: another layer of gene regulation and novel targets for disease therapeutics[J]. Mol Ther, 2020, 28(11): 2340-2357.

[42] YU M, LU B, ZHANG J, *et al*. tRNA-derived RNA fragments in cancer: current status and future perspectives[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 121.

[43] COUVILLION MT, SACHIDANANDAM R, COLLINS K. A growth-essential tetrahymena Piwi protein carries tRNA fragment cargo[J]. Genes Dev, 2010, 24(24): 2742-2747.

[44] SCHORN AJ, GUTBROD MJ, LEBLANC C, *et al*. LTR-retrotransposon control by tRNA-derived small RNAs[J]. Cell, 2017, 170(1): 61-71

[45] SU Z, MONSHAUGEN I, WILSON B, *et al*. TRMT6/61A-

dependent base methylation of tRNA-derived fragments regulates gene-silencing activity and the unfolded protein response in bladder cancer[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 2165.

[46] GUZZI N, CIESLA M, NGOC PCT, *et al*. Pseudouridylation of tRNA-derived fragments steers translational control in stem cells[J]. Cell, 2018, 173(5): 1204-1216.

[47] ZHANG X, HE X, LIU C, *et al*. IL-4 inhibits the biogenesis of an epigenetically suppressive PIWI-interacting RNA to upregulate CD1a molecules on monocytes/dendritic cells[J]. J Immunol, 2016, 196(4): 1591-1603.

[48] GREEN JA, ANSARI MY, BALL HC, *et al*. tRNA-derived fragments(tRFs) regulate post-transcriptional gene expression via AGO-dependent mechanism in IL-1β stimulated chondrocytes[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(8): 1102-1110.

[49] KAZIMIERCZYK M, WOJNICKA M, BIALA E, *et al*. Characteristics of transfer RNA-derived fragments expressed during human renal cell development: the role of dicer in tRF biogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3644.

[50] SABET SARVESTANI F, AFSHARI A, AZARPIRA N. The role of non-protein-coding RNAs in ischemic acute kidney injury[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1230742.

[51] LIU Z, WANG Y, SHU S, *et al*. Non-coding RNAs in kidney injury and repair[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2019, 317(2): C177-C188.

[52] LI S, HU W, QIAN L, *et al*. Insights into non-coding RNAs: biogenesis, function and their potential regulatory roles in acute kidney disease and chronic kidney disease[J]. Mol Cell Biochem, 2025, 480(3): 1287-1304.

[53] BRAVO-VAZQUEZ LA, PAUL S, COLIN-JURADO MG, *et al*. Exploring the therapeutic significance of microRNAs and lncRNAs in kidney diseases[J]. Genes(Basel), 2024, 15(1): 123.

[54] OSTERMANN M, LUMLERTGUL N, JEONG R, *et al*. Acute kidney injury[J]. Lancet, 2025, 405(10474): 241-256.

[55] SONG Z, LI Z, PAN T, *et al*. Protopanaxadiol prevents cisplatin-induced acute kidney injury by regulating ferroptosis[J]. J Pharm Pharmacol, 2024, 76(7): 884-896.

[56] LI D, ZHANG H, WU X, *et al*. Role of tRNA derived fragments in renal ischemia-reperfusion injury[J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 815-825.

[57] LI D, XIE X, ZHAN Z, *et al*. HIF-1 induced tiRNA-Lys-CTT-003 is protective against cisplatin induced ferroptosis of renal tubular cells in mouse AKI model[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(7): 167277.

[58] YIN N, XIE X, LI D, *et al*. tRF-Val-TAC-004 protects against renal ischemia-reperfusion injury via attenuating Apaf1-mediated apoptosis[J]. iScience, 2025, 28(3): 111954.

[59] YUE L, GU Y, XU J, *et al*. Roles of noncoding RNAs in septic acute kidney injury[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115269.

[60] MAMI I, PALLET N. tRNA fragmentation and protein translation dynamics in the course of kidney injury[J]. RNA Biol, 2018, 15(9): 1147-1156.

[61] ROMAGNANI P, AGARWAL R, CHAN JCN, *et al*. Chronic kidney disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2025, 11(1): 8.

[62] GAO X, QIAO Y, LI S, *et al*. tRF-003634 alleviates adriamycin-induced podocyte injury by reducing the stability of TLR4 mRNA[J]. PLoS One, 2023, 18(10): e0293043.

[63] SHI H, YU M, WU Y, *et al*. tRNA-derived fragments(tRFs) contribute to podocyte differentiation[J]. BiochemBiophys Res Commun, 2020, 521(1): 1-8.

[64] MAMI I, BOUVIER N, EL KAROUI K, *et al*. Angiogenin mediates cell-autonomous translational control under endoplasmic reticulum stress and attenuates kidney injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(3): 863-876.

[65] LI S, LIU Y, HE X, *et al*. tRNA-derived fragments in podocytes with adriamycin-induced injury reveal the potential mechanism of idiopathic nephrotic syndrome[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 7826763.

[66] YOSHIDA T, LATT KZ, ROSENBERG AZ, *et al*. Transcriptomic analysis of human podocytes *in vitro*: effects of differentiation and *ApoL1* genotype[J]. Kidney Int Rep, 2022, 8(1): 164-178.

[67] WILLIAMS AM, JENSEN DM, PAN X, *et al*. Histologically resolved small RNA maps in primary focal segmental glomerulosclerosis indicate progressive changes within glomerular and tubulointerstitial regions[J]. Kidney Int, 2022, 101(4): 766-778.

[68] GAMEZ-VALERO A, LOZANO-RAMOS SI, BANCU I, *et al*. Urinary extracellular vesicles as source of biomarkers in kidney diseases[J]. Front Immunol, 2015, 6: 6.

[69] LI S, ZHOU L, HUANG Y, *et al*. Emerging frontiers in acute

kidney injury: the role of extracellular vesicles[J]. Bioact Mater, 2025, 48: 149-170.

[70] ZHOU Z, SHI L, CHEN B, *et al*. Regulation of regulated cell death by extracellular vesicles in acute kidney injury and chronic kidney disease[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2024, 76: 99-111.

[71] LEE HK, LEE BR, LEE TJ, *et al*. Differential release of extracellular vesicle tRNA from oxidative stressed renal cells and ischemic kidneys[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 1646.

[72] MUSA R, ROUT P, QURIE A. Lupus nephritis[EB/OL]. (2020-11-19)[2024-11-12]. https://www.statpearls.com/.

[73] YANG P, ZHANG X, CHEN S, *et al*. A novel serum tsRNA for diagnosis and prediction of nephritis in SLE[J]. Front Immunol, 2021, 12: 735105.

[74] YANG P, SUN Y, WANG C, *et al*. Serum exosomal tsRNA biomarkers: a novel strategy for identifying lupus nephritis[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(5): e1677.

[75] LIANG Y, ZHANG J, QIU W, *et al*. Dysregulation of tRNA-derived small RNAs and their potential roles in lupus nephritis[J]. Lupus, 2021, 30(14): 2248-2255.

[76] GENG G, WANG H, XIN W, *et al*. tRNA derived fragment(tRF)-3009 participates in modulation of IFN-α-induced $CD4^+$ T cell oxidative phosphorylation in lupus patients[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 305.

[77] FLORES-CHOVA A, MARTINEZ-ARROYO O, RIFFO-CAMPOS AL, *et al*. Plasma exosomal non-coding RNA profile associated with renal damage reveals potential therapeutic targets in lupus nephritis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(8): 7088.

[78] WANG Y, LIN T, LU J, *et al*. Trends and analysis of risk factor differences in the global burden of chronic kidney disease due to type 2 diabetes from 1990 to 2021: a population-based study[J]. Diabetes Obes Metab, 2025, 27(4): 1902-1919.

[79] WADA J. Noncoding RNAs and diabetic kidney disease[J]. J Diabetes Investig, 2025, 16(1): 8-9.

[80] QIAO YY, JI JL, HOU WL, *et al*. tRF3-IleAAT reduced extracellular matrix synthesis in diabetic kidney disease mice by targeting ZNF281 and inhibiting ferroptosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(5): 1032-1043.

[81] JI J, RONG J, ZHENG H, *et al*. Expression profiles of tRNA-derived fragments in high glucose-treated tubular epithelial cells[J]. Exp Ther Med, 2022, 25(1): 26.

[82] CHEN Q, LI D, JIANG L, *et al*. Biological functions and clinical significance of tRNA-derived small fragment(tsRNA) in tumors: current state and future perspectives[J]. Cancer Lett, 2024, 587: 216701.

[83] BAHADORAM S, DAVOODI M, HASSANZADEH S, *et al*. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment[J]. G Ital Nefrol, 2022, 39(3): 2022-vol3.

[84] ZHAO C, TOLKACH Y, SCHMIDT D, *et al*. 5'-tRNA halves are dysregulated in clear cell renal cell carcinoma[J]. J Urol, 2018, 199(2): 378-383.

[85] DING M, ZHOU W, CHEN W, *et al*. Plasma tsRNAs as novel diagnostic biomarkers for renal cell carcinoma[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(2): e1575.

（编辑：虞　瑛）