

本文引用: 张群吉, 邓巧亭, 邓勋伟, 等. 转运 RNA 衍生片段在心血管疾病调控作用中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(10): 907-914. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.10.011.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-10-0907-08

· 文献综述 ·

转运 RNA 衍生片段在心血管疾病调控作用中的研究进展

张群吉^{1,2}, 邓巧亭^{1,2}, 邓勋伟^{1,2}, 侯经远^{1,2,3}

1. 梅州市人民医院心血管病研究所, 2. 广东省心血管疾病分子诊断工程技术研究中心,

3. 汕头大学医学院附属梅州医院, 广东省梅州市 514031

[摘要] 心血管疾病(CVD)作为全球范围内引发死亡的主要病因,给社会带来了沉重负担。转运 RNA 衍生片段(tRF)是一类新兴的非编码小 RNA,主要由前体或成熟转运 RNA(tRNA)特异性切割产生。与传统 tRNA 的氨基酸转运功能不同,tRF 在基因转录、翻译调控和表观遗传修饰中发挥重要作用,并参与调节细胞增殖、分化和凋亡等病理生理过程。近年来,随着小 RNA 测序技术的广泛应用,越来越多的研究表明 tRF 与多种 CVD 的发生和发展密切相关,使其成为该领域的研究热点。本文系统综述 tRF 的起源、分类、功能机制及其在 CVD 中的最新研究进展,以期揭示 CVD 的发病机制和发掘潜在治疗靶点提供新的方向。

[关键词] 转运 RNA 衍生片段; 心血管疾病; 非编码 RNA

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of transfer RNA derived fragments in cardiovascular diseases

ZHANG Qunji^{1,2}, DENG Qiaoting^{1,2}, DENG Xunwei^{1,2}, HOU Jingyuan^{1,2,3}

1. Cardiovascular Diseases Institute, Meizhou People's Hospital, 2. Guangdong Engineering Technology Research Center for Molecular Diagnostics of Cardiovascular Diseases, 3. Meizhou Hospital Affiliated to Shantou University Medical College, Meizhou, Guangdong 514031, China

[ABSTRACT] Cardiovascular disease (CVD) is a leading cause of death worldwide, posing a substantial burden on society. Transfer RNA-derived fragment (tRF) is a novel class of non-coding small RNA produced primarily through the specific cleavage of precursor or mature transfer RNA (tRNA). Unlike the canonical role of tRNA in amino acid transport, tRF plays important roles in regulating gene transcription, translation, and epigenetic modifications, thereby influencing pathophysiological processes such as cell proliferation, differentiation, and apoptosis. In recent years, with the widespread application of small RNA sequencing technologies, a growing number of studies have demonstrated close associations between tRF and the development and progression of various CVDs, making them a research hotspot in the field. This review systematically summarizes the origin, classification, functional mechanisms, and recent advances in tRF research related to CVD, aiming to provide new directions for understanding the pathogenesis of CVD and identifying potential therapeutic targets.

[KEY WORDS] transfer RNA-derived fragment; cardiovascular disease; non-coding RNA

转运 RNA 衍生片段(transfer RNA-derived fragment, tRF)是一类由成熟或前体转运 RNA (transfer RNA, tRNA)经特异性切割生成的非编码小 RNA 片段^[1]。tRF 最早发现于 20 世纪 70 年代, Borek 等^[2]首次在癌症患者体内通过探针技术检测到 tRNA 降

解片段。此后, tRF 在癌症诊疗领域的潜力日益凸显^[3]。近年来,随着测序技术的快速发展, tRF 在心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 中的作用逐渐被发掘。本文旨在系统总结 tRF 在 CVD 中的作用和机制研究进展, 探讨其作为诊断标志物或治疗

[收稿日期] 2025-02-12

[修回日期] 2025-03-21

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(82002216); 广东省自然科学基金项目(2022A1515012590); 中国青年医学创新研究科研课题(P24032887714)

[作者简介] 张群吉, 硕士, 主管技师, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制, E-mail: zhangqunji@163.com。通信作者侯经远, 博士, 副研究员, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病分子机制, E-mail: monkeyhjj@126.com。

靶点的可能性,以期为 CVD 的防治提供新思路。

1 tRF 的来源和分类

tRNA 的经典三叶草结构,包括 D 环、反密码子环、T ψ C 环和氨基酸臂,是产生 tRF 的结构基础^[4]。根据切割位点和生成片段的不同,tRF 主要可分为五种类型。tRF-1 来源于前体 tRNA 的 3'端,由核糖核酸酶 Z (ribonuclease Z, RNase Z)/(elaC ribonuclease Z 2, ELAC2) 特异性切割产生,其长度约为 16 ~ 27 nt,因含较多 U 序列被称为 3'U-tRF。tRF-3 源自成熟 tRNA 的 3'端,由双链 RNA 核酸内切酶 (Dicer) 或血管生成素 (angiopoietin, ANG) 在 T ψ C 环处切割形成,根据具体切割位点可进一步分为 tRF-3a (约 18 nt) 和 tRF-3b (约 22 nt) 两种亚型。tRF-5 产生于

成熟 tRNA 的 5'端,是反密码子上游茎区或 D 环被切割的产物,据此可形成 tRF-5a (14 ~ 16 nt)、tRF-5b (22 ~ 24 nt) 和 tRF-5c (28 ~ 30 nt) 三种亚型^[5-6]。tRF-2 是由成熟 tRNA 的反密码子环及茎区切割产生,对缺氧应激敏感^[7]。i-tRF 则来源于成熟 tRNA 的内部序列,其切割范围广泛且异质性强,目前其特异性切割酶尚不明确^[8]。此外,在缺氧及休克等应激条件下,tRNA 的反密码子环可被 ANG、Dicer 等核酸酶切割,产生一类长度约 30 ~ 50 nt 的片段,即 tRNA 衍生的应激诱导 RNA (tRNA-induced RNA, tiRNA) 又称 tRNA halves,包括 5'-tiRNA 和 3'-tiRNA 两种 (图 1)^[9-10]。这些 tRF 在来源与序列上的差异,可能与其在疾病中的作用机制有关,这一假说有待未来研究予以证实。

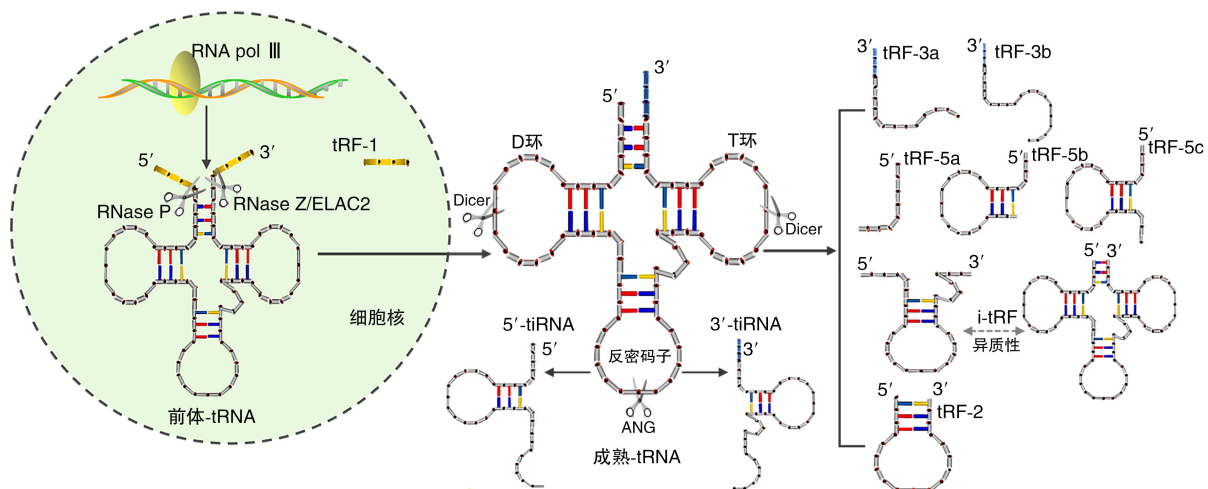


图 1. tRF 的来源和分类

Figure 1. The tRF origin and classification

2 tRF 的生物学功能和机制

近年来,tRF 作为一种功能性非编码小 RNA 逐渐被发现,成为生物学领域的又一研究热点。研究表明,tRF 主要通过以下几种机制调控基因表达,从而发挥重要生物学功能 (图 2)。

2.1 调控基因转录

tRF 调控基因转录的机制主要包括 Argonaute (AGO) 蛋白依赖和非依赖两种模式^[11]。AGO 是 RNA 诱导的沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC) 中的核心组分,能够结合单链小 RNA 或 DNA,进而干扰基因表达并诱导转录沉默。当小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 或微 RNA (microRNA, miRNA) 等外源小分子进入细胞

时,AGO 与其结合形成 RISC,从而干扰基因表达或诱导转录沉默^[12]。研究表明,tRF 可通过模拟 miRNA 样作用机制调控基因转录,miRNA 通过与靶基因信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 碱基互补配对,诱导 RISC 形成,从而介导 mRNA 降解或翻译抑制,称为 miRNA 样沉默^[13-14]。类似地,Tong 等^[15]研究发现,在胃癌组织中上调的 tRF-3017A 能够与 AGO 结合形成 RISC,进而调控下游抑癌基因,最终抑制肿瘤的迁移和侵袭能力。除上述 AGO 依赖途径外,tRF 还通过竞争性结合靶蛋白或 mRNA 实现基因沉默。例如,Cho 等^[16]在肝癌细胞系中发现,tRF-U3-1 能够直接与小 RNA 结合外切酶保护因子 La (small RNA binding exonuclease protection factor La, La/SSB) 的 mRNA 竞争性结合,从而抑制 La/

SSB 依赖的病毒基因转录,而不是与 AGO 形成 RISC 介导其沉默。此外,Krishna 等^[17]发现,特异性 5'-tRF 可与髓细胞瘤病致癌基因 (myelocytomatosis oncogene, MYC) mRNA 蛋白复合物中的胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1 (insulin-like growth factor-2 mRNA-binding protein 1, IGF2BP1) 竞争结合,促使 IGF2BP1 从复合物中解离,转而优先与 5'-tRF 相互作用,最终抑制 MYC 的翻译过程。

2.2 调节翻译

tRF 通过多种机制调控翻译过程,涉及核糖体形成、翻译起始及延伸等多个环节^[18-19]。核糖体是蛋白质合成的关键场所,tRF 能够与核糖体的大小亚基相结合,干扰其生物发生过程,或与多聚核糖体 (poliribosomes) 相互作用,调节翻译过程。例如,在特定应激条件下, val-tRF 与核糖体小亚基结合,导致核糖体 mRNA 从翻译起始复合物真核翻译起始因子 4 (eukaryotic initiation factor 4, eIF4) 上解离,从而抑制翻译起始^[20]。Lalande 等^[21]研究发现, tRF 可通过与 mRNA 上 polyribosomes 相互作用,阻碍蛋白质合成。由此可见, tRF 能够通过直接与核糖体或 mRNA 结合,从而抑制翻译过程。此外, Kim 等^[22]研究发现, LeuCAG3'tRF 不仅能够显著增强细胞活力,在小鼠原位肝癌模型中,抑制该 tRF 会导致细胞内核糖体丰度下降并诱发细胞凋亡。LeuCAG3'tRF 通过碱基互补配对的方式与核糖体蛋白 S28 (ribosomal protein S28, RPS28) 和 RPS15 的

mRNA 结合,促使核糖体 mRNA 二级结构展开,进而推动翻译过程。

2.3 调节表观遗传修饰

表观遗传修饰是一种不涉及核苷酸变化的可遗传改变,它能够在不改变 DNA 序列的前提下调节基因表达^[23]。该修饰调控过程较为复杂,其中转座子 (transposable element, TE) 和 tRNA 修饰是其关键机制。TE 是一种可移动的遗传元件,它能够通过自我剪切和粘贴的方式改变自身的位置,进而影响邻近基因的表达并引发遗传变异^[24]。Schorn 等^[25]在小鼠干细胞中发现了丰富的 tRF,其中 22 nt 的 3'-tRF 通过与 AGO 结合,诱导内源性逆转录病毒 (endogenous retrovirus, ERV) mRNA 发生转录后沉默; 18 nt 的 3'-tRF 与成熟 tRNA 竞争 ERV 引物结合位点,干扰 TE 的移动,从而影响表观遗传状态。除 TE 途径外, tRF 还可通过所携带的 tRNA 修饰参与表观遗传调控。tRNA 是细胞中修饰最为丰富的核酸分子,单个 tRNA 通常含有 11~13 个化学修饰, tRF 可携带多种 tRNA 修饰^[26]。Zhang 等^[27]研究发现,在饮食代谢异常小鼠的精子中, tRF 的 m5C 和 m2G 修饰水平显著上升,整体甲基化程度增强,进而促进代谢异常表型的跨代遗传。当 DNA 甲基转移酶 2 (DNA methyltransferase 2, DNMT2) 缺失后,精子 tRF 的表达谱发生显著改变, m5C 修饰水平显著下降,代谢性状的遗传也被抑制,表明 tRF 的甲基化修饰参与调控父系表观遗传过程。

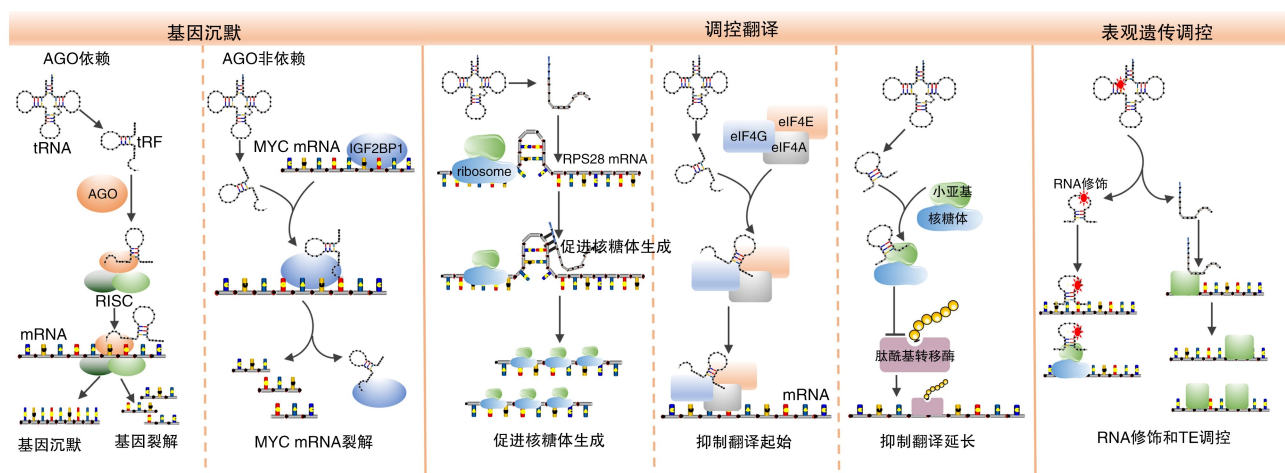


图 2. tRF 的主要调节机制

Figure 2. The primary regulatory mechanisms of tRF

3 tRF 与心血管疾病

随着小 RNA 测序技术的快速发展, tRF 在 CVD

领域的研究日益增多。下文将系统梳理 tRF 在 CVD 中的作用及其调控机制,总结目前已知与 CVD 相关的 tRF,探讨其在 CVD 发展过程中的重要意义

和关键作用,并展望其作为 CVD 诊断标志物或治疗靶点的潜力。

3.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是一种由多种危险因素共同引起的慢性炎症性疾病,是 CVD 的主要病理基础,其发病机制复杂,目前尚未完全阐明^[28-29]。Wang 等^[30]首次利用高通量测序技术构建了 As 中的 tRF 表达谱,从中筛选出 13 种表达显著差异的 tRF。其中, tRF-Gly-GCC-009 与 As 密切相关,主要富集于细胞黏附过程。该 tRF 表达上调可影响 Apelin、Calcium 和 Notch 等与 As 相关的信号通路,可能通过调节单核细胞 (monocyte, MC) 与内皮细胞 (endothelial cell, EC) 的黏附、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 功能及脂质代谢,参与 As 的疾病进展。该研究表明, tRF-Gly-GCC-009 是 As 病变过程中的重要调控因子,参与调控 As 相关基因及信号通路。这为 As 发病机制的研究提供了全新视角,但其具体作用和机制仍有待进一步探究。He 等^[31]对 4 例 As 患者和 4 例健康对照者的 tRF 表达谱进行分析,共鉴定出 315 个差异表达的 tRF,并发现 tRF-Gly-GCC 在 As 中显著高表达,这一结果与 Wang 等的研究结果一致。该发现进一步证实了 tRF-Gly-GCC 可能是 As 中关键的调控分子。与此前研究不同的是,He 等^[31]利用 tRF-Gly-GCC 模拟物和抑制剂,对 EC 和 VSMC 进行了一系列功能获得与丧失实验。结果显示,上调其表达能够显著增强 MC 对 EC 的黏附能力,并通过负向调控肌球蛋白重链 (myosin heavy chain, MHC) 表达,促进 EC 和 VSMC 的增殖和迁移。该研究发现并进一步验证了 tRF-Gly-GCC 在 As 中的调控作用,也提示其可能成为改善血管功能的一个潜在靶点。

随着 tRF 在 EC 和 VSMC 中的功能逐步被证实,越来越多的研究将目光聚焦于 tRF 在细胞功能层面对 CVD 的调控机制。Zhu 等^[32]在颈总动脉 (common carotid artery, CCA) 内膜增生大鼠模型中获取 tRF 表达谱,发现 tRF-Gln-CTG 在 CCA 中表达显著升高。进一步研究表明, tRF-Gln-CTG 可通过负调控细胞表面死亡受体 Fas 的表达,促进 VSMC 的增殖与迁移,这对于我们进一步认识 As 的发病机制具有重要意义。此外,在增殖型和静止型人主动脉平滑肌细胞 (human aortic smooth muscle cell, HASMC) 中, tRF 表达谱存在显著差异:增殖型细胞中鉴定出 1 838 个差异表达的 tRF,其中 tDR-000067、tDR-000076 和 tDR-009512 表达显著上调。功能分析显示,这些 tRF 与 VSMC 增殖密切相关。其中 tDR-000067 和

tDR-000076 可能分别通过靶向 P53 蛋白启动子区域和线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, MFN2) 的 3'-非翻译区 (3'-untranslated region, 3'-UTR),抑制相关基因的转录和表达,从而促进细胞增殖^[33]。除 As 外, tRF 在糖尿病、肥胖及代谢异常等 CVD 危险因素中的作用也逐渐受到关注。例如, Ma 等^[34]发现高糖刺激可导致视网膜 EC 中 tRF-1020 表达显著下调,而过表达 tRF-1020 可通过靶向 Wnt 信号通路,抑制 EC 的活力、增殖、迁移及小管形成能力,从而改善糖尿病视网膜微血管病变;相反,沉默 tRF-1020 则出现相反表型。这一结果提示 tRF-1020 可能在糖尿病视网膜病变中发挥关键作用,具有成为诊疗靶点的潜力。此外, Shen 等^[35]在肥胖大鼠模型中筛选出 296 个差异表达的 tRF,其中 tRF-Glu-TTC 差异最为显著。该 tRF 可能通过上调细胞周期调节因子表达,促进前脂肪细胞增殖并抑制其分化及成脂转录因子表达,进而抑制脂肪生成。这一发现提示 tRF-Glu-TTC 可能作为一种新型脂代谢调节因子,为 As 的早期预防提供了新的机制解释。上述多项研究共同表明, tRF 可通过调控 EC 和 VSMC 的功能参与 As 进程 (图 3)。因此我们推测, tRF 可能作为 As 的重要调控因子,在 EC 和 VSMC 的黏附、增殖和迁移等斑块形成的关键环节中发挥核心作用,从而影响 As 的发生与发展。靶向 tRF 以调控 EC 和 VSMC 功能,有望成为 As 治疗的潜在策略。尽管目前相关证据尚不充分,但该机制具有极高的研究价值,有待更多深入的研究予以验证。

3.2 缺血性心脏病

当冠状动脉狭窄程度超过 50% 时,可引发心肌缺血、缺氧,这一病理状态被定义为缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD),亦称冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD),是全球范围内导致高发病率和高死亡率的主要原因之一^[36]。近年来,中药在 IHD 治疗中逐渐受到重视,最新研究表明,中药来源的小 RNA 片段可能通过调控基因表达参与疾病进程。2022 年, Hu 等^[37]首次从人参中提取出一种小 RNA 片段 tRF-Gln-UUG,并发现该片段能够下调心肌梗死相关转录本 (myocardial infarction associated transcript, MIAT) lncRNA 的表达,同时上调血管内皮生长因子表达,从而显著增强大鼠心肌细胞对缺氧/再氧化的耐受能力,提高细胞存活率。此外,该研究还揭示 tRF-Gln-UUG 在维持心肌细胞骨架完整性和线粒体功能方面发挥重要作用,进而显著改善心功能。另一项关于心肌缺血损伤的研究通过对热量

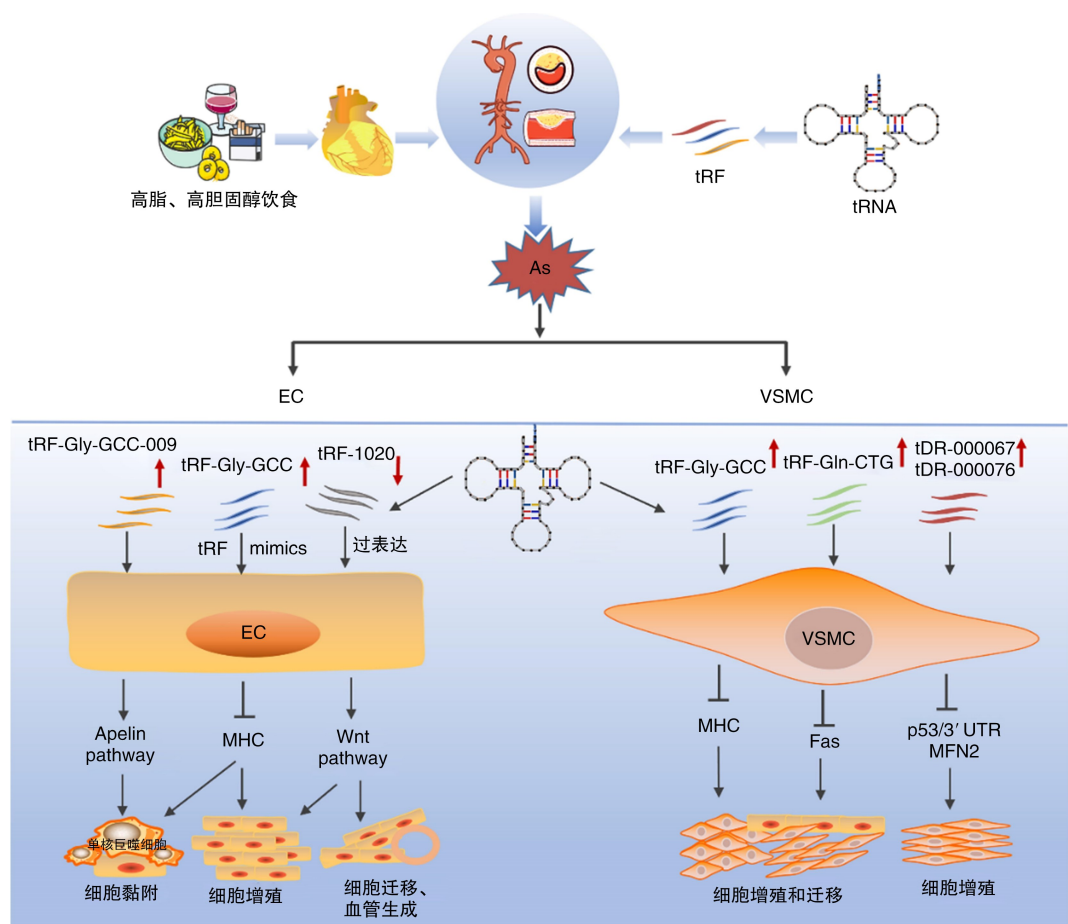


图 3. tRF 在 As 中的调节功能
Figure 3. The regulatory function of tRF in As

限制大鼠左心室组织进行测序,筛选出 55 个表达显著差异的 tRF,其中 tRNA-His-GTG-004 表达上调,而 tRF-Cys-GCA-022、tRF-Lys-CTT-026 和 tRF-Met-CAT-008 则显著下调。进一步分析表明,这些 tRF 显著富集于代谢相关信号通路,其靶基因主要通过调节代谢过程影响心肌缺血损伤的进程^[38]。综上所述,tRF 可能通过增强心肌对缺血、缺氧的耐受能力,调控心肌细胞活性,进而影响心功能。靶向心肌代谢的 tRF 在 IHD 早期诊断及缺血程度监测标志物方面显示出良好的临床转化潜力。尽管目前 tRF 在 IHD 中的相关研究仍较少,但 IHD 所特有的心肌缺血、缺氧病理环境,为 tRF 的产生与功能调控提供了有利条件,也为 tRF 在 IHD 中的进一步研究奠定了理论基础。

3.3 心力衰竭

心力衰竭(heart failure, HF)是多种 CVD 发展的终末阶段,也是急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)最常见的并发症之一,临床上通常依赖药物治疗进行常规改善^[39]。沙库必曲/缬沙坦

是用于治疗 AMI 合并 HF 的药物,在临床应用中表现出显著的治疗异质性,部分患者出现明显耐药现象,目前其耐药机制尚未明确。Su 等^[40]通过对比耐药与非耐药患者的外周血单个核细胞转录组测序数据,获取了 tRF 表达谱,从中筛选并鉴定出 47 个显著差异表达的 tRF。其中,tRF-59:76-Tyr-GTA-2-M3 和 tRF-60:76-Val-AAC-1-M5 表达明显上调,后者可能通过脂质及 As 相关信号通路,靶向调控肿瘤坏死因子受体超家族成员 10B(tumor necrosis factor receptor superfamily 10B, TNFRSF10B)和凋亡调节因子 B 细胞淋巴瘤 2 样蛋白 1(B-cell lymphoma 2 like 1, BCL2L1),进而影响药物治疗反应。因此,我们推测 tRF 可能与缬沙坦治疗的耐药性有关,其机制或与调控脂质及 As 相关信号通路有关,这为深入探索 AMI 合并 HF 的药物治疗及其分子机制提供了新的视角,并具有重要的临床应用价值。然而,目前关于 tRF 在 HF 中的作用研究仍较为有限,tRF 与缬沙坦药效学之间的关联尚待进一步探讨,期待未来更多研究在此方向展开深入探索。

3.4 心肌病

心肌病(cardiomyopathy, CM)是一组由多种病因引起的心肌器质性病变。糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)作为糖尿病的严重并发症,主要由代谢紊乱和微血管病变引发心肌细胞坏死,最终导致心功能异常^[41]。Zhao 等^[42]研究发现,高葡萄糖处理可导致心肌细胞活力下降及死亡增加,并引起 tRF 表达谱的显著改变,其中 tRF-5014a 的上调最为显著。该片段通过下调自噬相关蛋白 5 (autophagy-related protein 5, ATG5) 的表达,抑制自噬水平并促进炎症反应,进而参与心功能调控。此外,Shen 等^[43]在心肌肥厚(myocardial hypertrophy, MH)大鼠的测序研究中发现,tRF 在肥大心肌组织中高表达,其中 tRFs1 和 tRFs2 的过表达可诱导心肌细胞增大、心肌纤维化及细胞凋亡增加。进一步研究揭示,tRNA-Gly-CCC 来源的 tRFs1 可靶向组织金属蛋白酶抑制因子 3 (tissue inhibitor of metalloproteinase 3, TIMP3) 的 3' UTR,发挥类似 miRNA 的调控作用。综合上述研究,我们推测 tRF 可能通过调节自噬与炎症反应影响心肌细胞功能,为揭示 MH 的发病机制及探索潜在治疗靶点提供了新的研究方向。然而,目前在 MH 机制研究中,关于 tRF 与心肌细胞自噬及炎症关联的探讨仍较有限,且自噬本身是高度动态的细胞过程,因此 tRF 靶向自噬的调控机制仍是一个极具挑战性的科学问题,有待未来研究深入探索。

3.5 主动脉夹层

主动脉夹层(aortic dissection, AD)是指主动脉内膜撕裂后血液进入中层形成血肿的危重病理过程,其中 VSMC 的增殖、迁移及表型转换在其发生发展中起关键作用^[44]。Fu 等^[45]在 AD 组织中检测到 41 个 tRF,其中 tRF-1;30-chrM. Met-CAT 表达显著

上调,而 tRF-54;71-chrM. Trp-TCA 和 tRF-1;32-chrM. CysGCA 则显著下调。进一步分析发现,tRF-1;30-chrM. Met-CAT 能够促进 VSMC 的增殖、迁移和表型转换,提示其可能在 AD 的发生发展中发挥作用,具备潜在的生物学功能与研究价值。另一项研究同样指出,tRF 可通过调节 VSMC 功能介导 AD 发生,在人与小鼠 AD 模型中,5'-tRNA-Cys-GCA 的表达显著降低,而过表达该片段可抑制 VSMC 的增殖与迁移,增强其收缩能力,其作用机制与直接靶向信号转导及转录激活因子 4 (signal transduction and activator of transcription 4, STAT4) 有关^[46]。因此,基于上述相关研究可以推测 tRF 作为一类潜在的调控因子,可能通过 STAT4 信号通路调控 VSMC 的功能,进而参与 AD 的病理过程。然而,目前该领域相关研究仍十分有限,tRF 在 AD 中的具体调控机制尚待更多的研究进一步明确。

3.6 其他

除上述 CVD 外,tRF 还参与多种其他 CVD 的发生与发展。例如,研究发现 tRF-58;74-Gly-GCC-1 和 tRNA-1;35-Leu-CAG-1-M2 可能通过调节生物代谢过程及细胞生长发育等途径,参与先天性心脏病的病理进展^[47]。此外,tRNA-Gln-TTG-001 被发现可能通过调控肌管分化和代谢过程参与暴发性心肌炎的发病过程,并有望作为区分疾病急性期与恢复期的潜在生物标志物^[48]。综合当前 tRF 在心血管领域的研究进展,我们推测其还可能参与心脏瓣膜病、外周动脉疾病以及血管炎等其他 CVD 的调控,这一推测尚待更多研究加以验证。综上所述,在高通量测序技术不断发展的推动下,tRF 在 CVD 领域的研究正逐步深入。下文将系统总结主要 tRF 及其在影响 CVD 进展中的主要调控机制(图 4)。

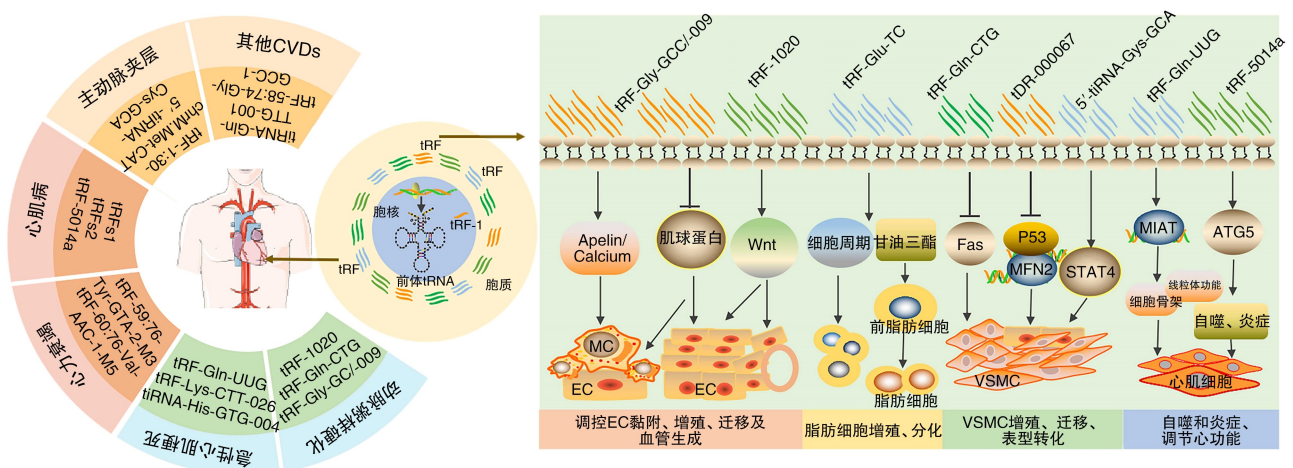


图 4. tRF 在 CVD 中的作用及重要的调节机制

Figure 4. The role of tRF in CVD and its key regulatory mechanisms

4 总结和展望

tRF 广泛存在于机体各组织、细胞及体液中,具有高度的组织特异性、疾病特异性和时序特异性,被认为是 CVD 中极具潜力的诊断生物标志物和治疗靶点,具有重要的研究价值和广阔的应用前景。本文对目前已知与 CVD 相关的 tRF 进行了系统梳理,总结了它们在 CVD 发生发展中的作用及其关键调控机制。研究表明,tRF 参与 As、AMI 和 HF 等多种 CVD 的病理过程,其中多项研究聚焦于 tRF 对 EC 和 VSMC 的调控作用。例如,Wang 等^[30]和 HE 等^[31]的研究相继发现,在 As 患者中 tRF-Gly-GCC 表达显著上调,并通过促进 EC 与 VSMC 的黏附、增殖和迁移,进而驱动 As 斑块的形成。此外,另有研究发现 tRF-Gln-CTG 可能通过抑制细胞表面死亡受体的转录,促进 VSMC 的增殖与迁移。因此,我们推测特定 tRF 能够有效靶向 EC 和 VSMC,通过调节其黏附、增殖和迁移等关键功能,影响 As 斑块的形成。As 是多种 CVD 的共同病理基础,因此,靶向 tRF 所调控的 EC 和 VSMC 功能,可能为未来 CVD 的诊断与治疗提供一种具有前景的新策略,具有较高的临床应用价值。然而,目前该领域的研究仍处于初期阶段,许多 CVD 类型仅获得 tRF 的表达谱数据,功能机制尚不明确。此外,由于 tRF 可继承母本 tRNA 上的多种化学修饰,如何准确鉴定这些修饰并解释其功能,仍是当前技术上面临的重要挑战,这也制约了对 tRF 生物学功能的全面理解及其在疾病中的实际应用,有待后续深入探索。

[参考文献]

- [1] XIE Y, YAO L, YU X, et al. Action mechanisms and research methods of tRNA-derived small RNAs[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 109.
- [2] BOREK E, BALIGA B S, GEHRKE C W, et al. High turnover rate of transfer RNA in tumor tissue[J]. *Cancer Res*, 1977, 37(9): 3362-3366.
- [3] FU M, GU J, WANG M, et al. Emerging roles of tRNA-derived fragments in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 30.
- [4] SCHIMMEL P. The emerging complexity of the tRNA world: mammalian tRNAs beyond protein synthesis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(1): 45-58.
- [5] KUMAR P, ANAYA J, MUDUNURI S B, 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.
- [6] LEE Y S, SHIBATA Y, MALHOTRA A, et al. A novel class of small RNAs: tRNA-derived RNA fragments (tRFs)[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(22): 2639-2649.
- [7] PARK E J, KIM T H. Fine-tuning of gene expression by tRNA-derived fragments during abiotic stress signal transduction[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 518.
- [8] YU X, XIE Y, ZHANG S, et al. tRNA-derived fragments: mechanisms underlying their regulation of gene expression and potential applications as therapeutic targets in cancers and virus infections[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 461-469.
- [9] KRISHNA S, RAGHAVAN S, DASGUPTA R, et al. tRNA-derived fragments (tRFs): establishing their turf in post-transcriptional gene regulation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(6): 2607-2619.
- [10] SHEN Y, YU X, ZHU L, et al. Transfer RNA-derived fragments and tRNA halves: biogenesis, biological functions and their roles in diseases[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2018, 96(11): 1167-1176.
- [11] MAGEE R, RIGOUTSOS I. On the expanding roles of tRNA fragments in modulating cell behavior[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(17): 9433-9448.
- [12] NAKANISHI K. Anatomy of RISC: how do small RNAs and chaperones activate argonaute proteins? [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2016, 7(5): 637-660.
- [13] HAN Y, PENG Y, LIU S, et al. tRF3008A suppresses the progression and metastasis of colorectal cancer by destabilizing FOXK1 in an AGO-dependent manner[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 32.
- [14] GREEN J, ANSARI M, BALL H, et al. tRNA-derived fragments (tRFs) regulate post-transcriptional gene expression via AGO-dependent mechanism in IL-1 β stimulated chondrocytes[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(8): 1102-1110.
- [15] 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*, 2020, 10: 570916.
- [16] CHO H, LEE W, KIM G W, et al. Regulation of la/SSB-dependent viral gene expression by pre-tRNA 3' trailer-derived tRNA fragments[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(18): 9888-9901.
- [17] KRISHNA S, YIM D G, LAKSHMANAN V, et al. Dynamic expression of tRNA-derived small RNAs define cellular states[J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(7): e47789.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] GEBETSBERGER J, WYSS L, MLECZKO A M, 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.
- [21] LALANDE S, MERRET R, SALINAS-GIEGÉ T, et al. Arabidopsis tRNA-derived fragments as potential modulators of translation[J]. *RNA Biol*, 2020, 17(8): 1137-1148.
- [22] KIM H K, FUCHS G, WANG S, et al. A transfer-RNA-derived small RNA regulates ribosome biogenesis[J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 57-62.
- [23] LI C C, WANG Z Y, WANG L J, et al. Biosensors for epigenetic

- biomarkers detection: a review[J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 144: 111695.
- [24] YUSHKOVA E, MOSKALEV A. Transposable elements and their role in aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 86: 101881.
- [25] SCHORN A J, GUTBROD M J, LEBLANC C, et al. LTR-retrotransposon control by tRNA-derived small RNAs[J]. *Cell*, 2017, 170(1): 61-71. e11.
- [26] PAN T. Modifications and functional genomics of human transfer RNA[J]. *Cell Res*, 2018, 28(4): 395-404.
- [27] ZHANG Y, ZHANG X, SHI J, et al. Dnmt2 mediates intergenerational transmission of paternally acquired metabolic disorders through sperm small non-coding RNAs[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(5): 535-540.
- [28] 徐倩, 姜志胜. 动脉粥样硬化机制研究的新认识[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(11): 921-931.
- XU Q, JIANG Z S. New insights into the mechanisms of atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(11): 921-931.
- [29] 努尔柯孜·阿卜杜合力力, 张莎, 吴弘. 血管壁细胞在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2025, 33(1): 85-92.
- ABUDUHELILI N, ZHANG S, WU H. Research progress of vascular wall cells in atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2025, 33(1): 85-92.
- [30] WANG J, DONG P K, XU X F, et al. Identification of tRNA-derived fragments and their potential roles in atherosclerosis[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(4): 712-721.
- [31] HE X, YANG Y, WANG Q, et al. Expression profiles and potential roles of transfer RNA-derived small RNAs in atherosclerosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14): 7052-7065.
- [32] ZHU X L, LI T, CAO Y, et al. tRNA-derived fragments tRF_{GlnCTG} induced by arterial injury promote vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 603-613.
- [33] ZHAO J Z, LI Q Y, LIN J J, et al. Integrated analysis of tRNA-derived small RNAs in proliferative human aortic smooth muscle cells[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 47.
- [34] MA C, DU J, MA X. tRNA-derived fragment tRF-1020 ameliorates diabetes-induced retinal microvascular complications[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(20): 5257-5266.
- [35] SHEN L, TAN Z, GAN M, et al. tRNA-derived small non-coding RNAs as novel epigenetic molecules regulating adipogenesis[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(7): 274.
- [36] PIRILLO A, NORATA G D. The burden of hypercholesterolemia and ischemic heart disease in an ageing world[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 193: 106814.
- [37] HU K, YAN T M, CAO K Y, et al. A tRNA-derived fragment of ginseng protects heart against ischemia/reperfusion injury via targeting the lncRNA MIAT/VEGFA pathway[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 29: 672-688.
- [38] LIU W, LIU Y, PAN Z, et al. Systematic analysis of tRNA-derived small RNAs discloses new therapeutic targets of caloric restriction in myocardial ischemic rats[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 568116.
- [39] BACMEISTER L, SCHWARZL M, WARNKE S, et al. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure[J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(3): 19.
- [40] SU J, CHENG J, HU Y, et al. Transfer RNA-derived small RNAs and their potential roles in the therapeutic heterogeneity of sacubitril/valsartan in heart failure patients after acute myocardial infarction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 29: 961700.
- [41] TAN Y, ZHANG Z, ZHENG C, et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9): 585-607.
- [42] ZHAO Y, WANG R, QIN Q, et al. Differentially expressed tRNA-derived fragments and their roles in primary cardiomyocytes stimulated by high glucose[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1049251.
- [43] SHEN L, GAN M, TAN Z, et al. A novel class of tRNA-derived small non-coding RNAs respond to myocardial hypertrophy and contribute to intergenerational inheritance[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 54.
- [44] NIENABER CA, CLOUGH RE, SAKALIHASAN N, et al. Aortic dissection[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16053.
- [45] FU X, HE X, YANG Y, et al. Identification of transfer RNA-derived fragments and their potential roles in aortic dissection[J]. *Genomics*, 2021, 113(5): 3039-3049.
- [46] ZONG T, YANG Y, LIN X, et al. 5'-tRNA-Cys-GCA regulates VSMC proliferation and phenotypic transition by targeting STAT4 in aortic dissection[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 295-306.
- [47] LU E, WU L, CHEN B, et al. Maternal serum tRNA-Derived fragments (tRFs) as potential candidates for diagnosis of fetal congenital heart disease[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(2): 78.
- [48] WANG J, HAN B, YI Y, et al. Expression profiles and functional analysis of plasma tRNA-derived small RNAs in children with fulminant myocarditis[J]. *Epigenomics*, 2021, 13(13): 1057-1075.
- (此文编辑 王颖)