

• 综 述 •

转运 RNA 衍生小 RNA 在肺癌中的研究进展*

郑雪雯, 巫 杰, 祁倩怡 综述, 张 宇[△] 审校
南京大学医学院附属鼓楼医院检验科, 江苏南京 210008

摘 要: 转运 RNA(tRNA) 衍生小 RNA(tsRNA) 是一类新型非编码小 RNA, 广泛分布于原核生物和真核生物, 具有高丰度、高特异性和高稳定性等特点。tsRNA 来源于前体 tRNA 和成熟 tRNA, 主要包括两种形式: tRNA 衍生片段(tRF) 和 tRNA 半分子(tiRNA)。tsRNA 在多种肿瘤中存在差异性表达, 能够通过调节信使 RNA(mRNA) 的稳定性、调控翻译过程等多种方式调控基因表达, 影响肿瘤的发生和发展。tsRNA 在肺癌患者血浆与肿瘤组织中也呈现特异性表达, 其表达水平与肿瘤恶性程度、侵袭能力及术后复发风险强相关, 为无创液体活检提供了新的方向。该综述系统阐述了 tsRNA 的生物发生机制及其在肺癌中的功能, 并探讨其作为新型标志物用于肺癌临床诊疗和动态监测预后的医学前景。

关键词: 转运 RNA 衍生小 RNA; 肺癌; 生物标志物; 靶向治疗
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2026. 14. 015 **中图法分类号:**R734. 2; Q752
文章编号:1673-4130(2026)14-1756-07 **文献标志码:**A

Research progress of transfer RNA-derived small RNA in lung cancer*

Zheng Xuewen, Wu Jie, Qi Qianyi, Zhang Yu[△]
Department of Laboratory Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated
Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210008, China

Abstract: Transfer RNA (tRNA)-derived small RNA (tsRNA) are a novel class of non-coding small RNA widely distributed in prokaryotes and eukaryotes, characterized by high abundance, specificity, and stability. tsRNA originate from precursor tRNA and mature tRNA, primarily divided into two forms: tRNA-derived RNA fragments (tRF) and tRNA halves (tiRNA). tsRNA exhibit differential expression in various tumors and can regulate gene expression through various mechanisms such as modulating the stability of messenger RNA (mRNA) and regulating the translation process. tsRNA also show specific expression in the plasma and tumor tissues of lung cancer patients, and their expression levels are strongly correlated with the malignancy, invasion ability, and postoperative recurrence risk of the tumor, providing a new direction for non-invasive liquid biopsy. This review systematically elaborates on the biological occurrence mechanism of tsRNA and their functions in lung cancer, and explores their potential as new biomarkers for clinical diagnosis and dynamic monitoring of prognosis in lung cancer.

Key words: transfer RNA-derived small RNA; lung cancer; biomarkers; targeted therapy

肺癌作为全球癌症相关死亡的首要原因, 早期临床症状不典型, 易漏诊, 其发病率和病死率持续攀升, 已成为全球公共卫生领域的重大挑战^[1]。目前, 靶向治疗与免疫治疗方法虽在一定程度上改善了肺癌患者的临床治疗效果, 但由于肿瘤的易复发性及易转移性, 肺癌的发生率和病死率依旧较高; 此外, 约 75% 的初诊患者处于肺癌晚期^[2], 而晚期肺癌患者 5 年生存率仅约 20%^[3]。因此, 了解肺癌发生发展的分子机制, 探索与肺癌相关的新型诊断标志物和治疗靶点, 已成为当前临床肺癌研究的重要方向。

转运 RNA 衍生小 RNA(tsRNA) 是新近被发现并识别的一类高度保守的非编码 RNA, 在肿瘤调控中发挥重要作用。既往研究认为, tsRNA 是转运 RNA(tRNA) 的随机降解产物, 无生物学功能^[4]。然而, 近年来研究结果表明, tsRNA 在不同疾病中存在差异性表达, 具有多种生物学功能, 如参与基因沉默、转录后基因沉默、新生 RNA 沉默、翻译调控、细胞凋亡等^[5]。tsRNA 还参与了肿瘤的发生发展过程, 其异常表达可以作为判断肿瘤发生发展的标志^[6]。随着研究的不断深入, 其在肺癌中的作用也逐渐被发现。研究

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82202620); 江苏省自然科学基金项目(BK20220182)。
[△] 通信作者, E-mail: zhangyu001100@sina. com。

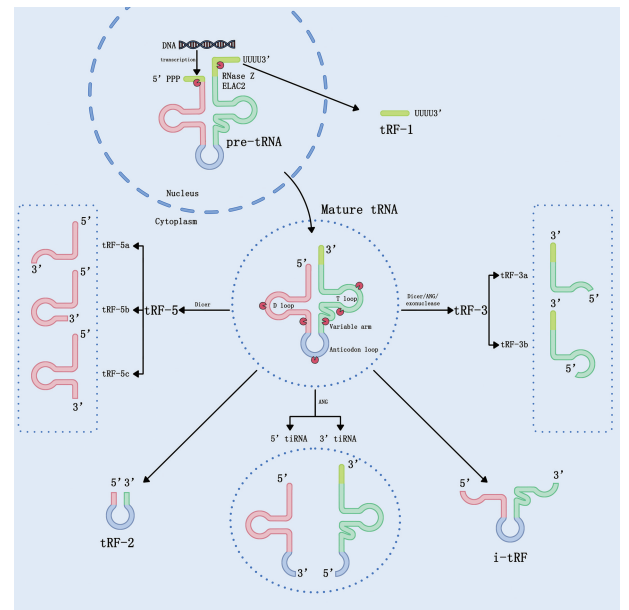
表明,肺癌与癌旁正常组织中 tsRNA 表达谱存在明显差异,通过抑制或过表达某些 tsRNA,可以抑制肺癌的发生发展,以及逆转肿瘤细胞耐药^[6]。值得注意的是,tsRNA 在外周血中的表达特异性为肺癌无创性诊断提供了新思路,而其通过激活相关信号通路影响肿瘤细胞的生长与转移,为肺癌的临床治疗提供了新的靶点^[7]。

本文阐述了 tsRNA 的生物发生机制与功能,重点探讨其作为新型生物标志物应用于肺癌临床诊断及预后动态监测的医学前景,为肺癌靶向治疗提供新的理论视角和研究方向。

1 tsRNA 的产生和功能

1.1 tsRNA 的产生过程

tsRNA 是一类由 tRNA 或其前体经过特异性剪切形成的非编码小 RNA,长度通常小于 30 个核苷酸(nt)。根据来源,主要分为两大类:应激诱导的 tRNA 半分子(tiRNA)和 tRNA 衍生片段(tRF)^[8]。tiRNA 主要由血管生成素(ANG)从成熟 tRNA 反密码子环周围剪切形成,长度 31~40 nt,并具有 5'-羟基末端结构^[8]。根据切割后的序列特征,tiRNA 可分为 5'-tiRNA 和 3'-tiRNA。其合成过程与细胞应激反应密切相关,如休克、缺氧和代谢紊乱等病理状态下,tiRNA 的表达明显增加^[9]。此外,tiRNA 异常表达可能与多种疾病的发生发展有关^[10]。与 tiRNA 不同,tRF 是成熟 tRNA 或前体 tRNA(pre-tRNA)在特定位置剪切加工后形成的小片段 RNA,根据切割位点、长度和序列特征,可分为 5 种亚型:tRF-5、tRF-3、tRF-2、tRF-1 和内源性 tRF(i-tRF)^[11]。tRF-5 是由 Dicer 酶剪切成熟 tRNA 的 D 环或 D 环与反密码子环中间区域后产生的,包含 tRNA 的 5'端序列。根据切割 D 环、D 环茎和反密码子茎的位置不同,tRF-5 可进一步细分为 3 种亚型:tRF-5a(14~16 nt)、tRF-5b(22~24 nt)和 tRF-5c(28~30 nt)^[12]。tRF-3 是由 ANG、Dicer 或外切核酸酶切割成熟 tRNA 的 T 环产生的,其末端包含特异性 CCA 序列,并进一步分为两种亚型:tRF-3a(18 nt)和 tRF-3b(22 nt)^[13]。tRF-2 发现于 tRNA-Tyr、tRNA-Gly、tRNA-Asp 和 tRNA-Glu,它的产生与缺氧刺激有关^[11]。其通过切割 tRNA 的反密码子环产生,仅包含反密码子环和部分反密码子茎,缺少 5'和 3'末端结构^[13]。tRF-1(16~48 nt)是由核糖核酸酶 Z(RNase Z)或其细胞质同源核糖核酸酶 Z 2(ELAC2)切割前体 tRNA 的 3'末端而产生,因特征性地具有 3'端 poly-U 序列(3'端多聚 μ 残基),也被称为 3' U-tRF^[14]。i-tRF 是从含有 D 环和 T 环序列的成熟 tRNA 内部区域切割而来,包含反密码子环及部分 D 环和 T 环的片段,缺少 5'和 3'末端结构^[8]。见图 1。



注:tsRNA 可分为 tiRNA 和 tRF 两类;tRF-1 由 pre-tRNA 产生,tiRNA 包含 5'-tiRNA 和 3'-tiRNA,tRF 可分为 tRF-1、tRF-3、tRF-5 和 i-tRF,tRF-3 有 tRF-3a 和 tRF-3b 2 种亚型,tRF-5 可分为 tRF-5a、tRF-5b 和 tRF-5c,i-tRF 来源于成熟 tRNA 的内部区域。

图 1 tsRNA 的分类及生物发生

1.2 tsRNA 的生物学功能

tsRNA 在生物界中广泛存在,能够通过多种途径发挥其生物功能,参与基因沉默、转录后基因沉默、新生 RNA 沉默、翻译调控、细胞凋亡等多种生物过程^[15]。在基因表达调控方面:研究发现,部分 tsRNA 可以发挥类似 piRNAs 的功能,如 5'-tsRNAGlu 可与 PIWI 蛋白相互作用,从而在转录水平上抑制基因表达^[16]。此外,某些 tsRNA 还能在不影响靶基因转录的前提下调控基因的表达。依赖 Dicer 酶切割产生的 3'-tRF 能够与核内的 AGO2 蛋白(AGO)及新生 RNA 的内含子结合,以介导新生 RNA 的沉默,进而抑制与癌症相关基因的释放^[17]。而大多数的 tRF 则类似微小 RNA(miRNA),通过与 AGO 蛋白结合,诱导 RNA 沉默复合物(RISC)的形成,靶向结合目标基因 mRNA 的 3'-非翻译区(3'-UTR),引发转录后基因沉默^[18-19]。此外,一些 5'-tsRNA 可通过与 mRNA 竞争性结合 RNA 结合蛋白(RBP)的方式影响 mRNA 的稳定性,实现对基因表达的转录后调控^[16,19]。研究发现,某些 i-tRF 也能够与致癌基因 mRNA 竞争性结合 Y-box 结合蛋白 1(YBX1),导致致癌基因 mRNA 稳定性下降并使其沉默,最终干扰乳腺癌进展^[20]。在蛋白质翻译调控方面,tsRNA 可通过影响核糖体生成和核糖体蛋白基因的转录调控翻译过程,进而影响蛋白质合成^[21]。tsRNA 分子能够组装形成 RNA G 四联体(RG4),替换 mRNA 上的翻译起始因子(如 eIF4A/F/G),从而抑制 mRNA 翻译起始^[7]。此外,特定 tsRNA 可通过直接结合 mRNA 调控翻译,如肿瘤细胞中高表达的

LeuCAG 3'-tsRNA 通过碱基互补配对作用于核糖体蛋白 28 (RPS28) mRNA,使其二级结构展开,以促进翻译过程,为肿瘤细胞的高代谢需求提供充足的能量。实验证实,抑制 LeuCAG 3'-tsRNA 会导致核糖体数量减少,并能够有效诱导肿瘤细胞凋亡^[22]。在抗细胞凋亡方面,既往研究发现,应激条件下,由 ANG 剪切产生的 tiRNA 可以特异性结合线粒体释放的细胞色素 C(Cyt C),形成 Cyt C-核糖核蛋白复合物(Cyt C-RNP)。该复合体通过阻断凋亡小体的形成和 caspase-9 的激活,抑制细胞凋亡^[23]。除上述功能外,tsRNA 还参与调控表观遗传、病毒复制,并在细胞间通讯中发挥重要作用。

综上所述,tsRNA 是由 tRNA 或其前体经过特异性切割而形成的降解产物,不同类型的 tsRNA 具有不同的生物合成过程和生物学功能。

2 tsRNA 在肺癌中的临床意义

高患病率和高病死率的晚期肺癌是世界重要的公共卫生难题。数据统计,早期肺癌患者的 5 年生存率在 77%~92%,而晚期肺癌患者的 5 年生存率仅在 20%左右^[2]。目前,肺癌的检测手段主要依靠影像学 and 病理活检,具有一定的侵入性,且对早期病灶的诊断效能有限,降低了肺癌的早期筛查诊断效率^[24]。因此,亟需找到新的肺癌诊断靶点应用于早期筛查、预后评估和治疗检测,提高肺癌早期诊断率,从而制订个性化治疗方案来提高患者的生存率。tsRNA 生物学性质稳定并广泛存在于人体体液中,尤其在血液、唾液、尿液和精液中表达较高。tsRNA 在不同的癌症患者中有差异表达,并与癌症的产生和发展具有相关性^[14]。有关肺癌 tsRNA 的多项研究表明,tsRNA 在肺癌组织中存在显著差异表达,可通过调节相关信号途径参与肿瘤生长,这说明 tsRNA 在肺癌早期的诊断、治疗和预后评估方面具有潜在应用价值。见表 1。

2.1 tsRNA 在肺癌诊断中的应用进展 tsRNA 具有显著的双重生物学功能,在肿瘤发展中既能以促癌因子形式存在,亦可发挥抑癌因子作用。一方面,tsRNA 通过调控基因的表达促进肿瘤细胞的增殖^[24]。例如,5'-IleAAT-8-1-L20 被鉴定为肺癌驱动因子,在肺癌中通过调控细胞周期和大鼠内瘤/丝裂原活化蛋白激酶通路发挥促癌作用^[25];AS-tDR-007333 在非小细胞肺癌(NSCLC)患者血浆中表达升高,通过调节 HSPB1-MED29 和 ELK4-MED29 轴促进恶性肿瘤细胞增殖^[26];tsRNA-5001a 在肺腺癌(LUAD)组织中表达升高,通过抑制抑癌基因 GADD45G 的表达,促进 LUAD 细胞增殖、迁移和侵袭^[27]。另一方面,tsRNA 也可以抑制肿瘤细胞增殖。例如,tRF-16 通过抑制 IGF2BP1-CPT1A 代谢通路发挥抗癌作用^[28],而 tRF-21-RK9P4P9L0 高表达于

LUAD 组织且抑制其表达后可减弱肿瘤增殖侵袭能力[组织中,曲线下面积(AUC)为 0.92]^[29]。Shao 等^[30]tRF-Leu-CAG 在 NSCLC 组织、细胞系和血清中表达上调,它可通过靶向 AURKA 抑制 NSCLC 细胞增殖,并与肿瘤分期进展高度相关(尤其对 NSCLC IV 期患者的特异性极高),提示 tRF-Leu-CAG 可作为 NSCLC III/IV 期患者的疾病诊断的生物标志物。此外,血浆中 tRF-1;29-Pro-AGG-1-M6(抑癌,AUC 为 0.882)与 tRF-55;76-Tyr-GTA-1-M2(促癌,AUC 为 0.896)联合检测可提升诊断效能^[31]。Wang 等^[29]筛选的 tRF-16-L85J3KE、tRF-21-RK9P4P9L0、tRF-16-PSQP4PE 等核心 tsRNA 组合在血浆中 AUC 为达 0.99(组织中 AUC 为 0.92),诊断效能优于单一 tsRNA。临床应用方面,外泌体 tsRNA(尤其是 tRF-Leu-TAA-005 等 5 个标志物)在早期 NSCLC(0~II 期)患者中表达下调,显示出 tsRNA 用于疾病早期诊断的潜力^[32];血浆中 5 种循环 tsRNA(tsRNA-Gln-TTG-001、tRF-Ser-TGA-003、tRF-Val-CAC-005、tRF-Ala-AGC-060、tRF-Val-CAC-024)联合 CT 信息构建的风险评估模型(AUC 分别为 0.686、0.873、0.767、0.887、0.682)为无创诊断良恶性肺结节提供新选择^[33];基于外周血单个核细胞中的非典型小非编码 RNA(tsRNA/rsRNA/ysRNA)构建的 TRY-RNA 分子标志物可有效区分肺癌、结核病与健康人群(AUC 为 0.994),其诊断效能显著优于传统 miRNA^[34]。上述结果表明,tsRNA(尤其是组合使用)在肺癌诊断中具有作为新型生物标志物的潜力。然而,高 AUC 的诊断效能及临床转化价值仍需谨慎评估,例如,Gu 等^[34]构建的 TRY-RNA 组合及 Wang 等^[29]筛选的 3 种核心 tsRNA 组合)出现 AUC 高达 0.99,应考虑样本量、验证充分性、方法学透明度及生物学机制等关键问题,小样本可能导致模型过拟合,进而影响 AUC 值和预测分析结果的准确性。因此,在评估 tsRNA 的诊断和预后价值时,需要考虑到样本量不足可能带来的局限性,扩大队列验证。

2.2 tsRNA 在治疗策略中的应用进展 随着肿瘤靶向治疗研究的快速发展,tsRNA 在疾病治疗中的作用日益受到关注。有研究表明,tsRNA 在多种疾病治疗中发挥重要作用,如恶性肿瘤、神经退行性疾病、心血管疾病、代谢性疾病^[8,33-34]。在肺癌治疗领域,tsRNA 研究虽处于起步阶段但进展较快,tsRNA 或可成为肺癌治疗新靶点,为抗肿瘤药物研发提供新方向。Li-an 等^[35]发现,tsRNA-07804 可能是 NSCLC 的潜在治疗靶点,维生素 D 可诱导线粒体功能障碍,调控 tsRNA-07804/CRKL 轴进而抑制 NSCLC 的进展。Ye 等^[28]研究揭示,tRF-16 通过结合胰岛素样生长因子-2 mRNA 结合蛋白 1(IGF2BP1),降低线粒体脂肪

酸氧化关键限速酶——肉碱棕榈酰转移酶 1A (CPT1A) 的稳定性,减少脂肪酸向线粒体转运,从而影响脂肪酸代谢,抑制肿瘤细胞的生长与转移。此研究显示代谢重编程效应可影响抗肿瘤反应,有效干扰肺癌恶性进程,为肺癌的代谢干预治疗策略提供新的思路和靶点。此外,植物源性 tsRNA 展现出独特的抗癌优势。例如,绿茶中的表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)通过下调 tsRNA-13502 和改变关键铁死亡调节因子(GPX4/SLC7A11 和 ACSL4)的表达,诱导 NSCLC 细胞发生铁死亡^[36];灵芝来源的 3'-tRNAIle(GAU)经 m⁵U 修饰后形成的稳定三级结构,在体内、外实验中均表现出高水平的选择性抗癌活性^[37]。这为自然资源多靶点治疗方案的开发和植物活性分子在抗癌药物研发中的应用提供了新视角。药物耐药是肺癌治疗的关键挑战,而新兴研究表明 tsRNA 在多种肿瘤耐药性调节中起重要作用^[38-39]。例如,Sun 等^[38]发现,外泌体传播的 tRF-16-K8J7K1B 通过减少乳腺癌药物诱导的细胞凋亡来促进他莫昔芬耐药;结直肠癌研究中,tsRNA-GlyGCC 通过调节 SPIB 促进肿瘤进展及 5-氟尿嘧啶(5-FU)耐药,靶向 tsRNA-GlyGCC 联合 5-FU 治疗或为 5-FU 耐药性结直肠癌提供有前景的纳米疗法新策略^[39]。目前,肺癌药物耐药与 tsRNA 的关联研究仍较少,进一步探讨 tsRNA 在调节药物耐药性中的潜在价值,有望为肺癌的诊疗带来突破性进展。

2.3 tsRNA 在肺癌预后中的应用进展 tsRNA 不仅在肺癌临床诊疗中展现潜力,更与患者预后评估密切相关。通过监测其表达水平可以预测肺癌患者的生存率、复发和转移风险,使其有望成为术后预后评估的新型生物标志物^[31]。目前,研究发现多个 tsRNA 分子与肺癌预后密切相关,其重要的临床应用价值日益凸显^[34-35,40]。

研究显示,特定 tRFs 的表达水平与肺癌关键病理特征(如淋巴结转移分期、癌胚抗原水平)显著相关^[33]。其中,tRF-19-69M8LOJX 通过调控细胞恶性

表型促进肿瘤进展,与 TNM 分期、淋巴结转移及不良预后有关($P<0.001$),凸显了其在肺癌预后监测中的价值^[41]。动态观察发现,血清中 tRF-31-79MP9P9NH57SD 的表达水平与肿瘤负荷存在一定关联;肺癌未治疗患者体内该分子高表达,而根治性手术后水平显著下降,提示其可作为手术疗效及术后复发的动态监测指标^[40]。此外,AS-TDR-007333 被证实是 NSCLC 患者预后的独立危险因素^[26];5P_tRNA-Ala-TGC-3-1 高表达与早期肺癌不良预后相关,而 5c_tRF-Pro-AGG/TGG 则与晚期肺癌生存期缩短高度相关^[42]。Wang 等^[29]发现,tRF-21-RK9P4P9L0 与 LUAD 患者不良预后呈正相关,其机制为增强 A549 和 H1299 细胞增殖、迁移和侵袭能力,从而促进肺癌进展。值得关注的是,部分 tsRNA 可能与多种肿瘤预后相关。例如,tRF-20-S998LO9D 此前被报道为头颈鳞癌潜在预后标志物^[43],后续泛癌研究证实其在肺鳞癌中表达显著升高,通过调控 TGF- β 、Hippo 等关键癌症相关信号通路促进肿瘤细胞增殖,与患者不良预后密切相关^[44]。tsRNA-5001a 作为评估 LUAD 患者预后不良的风险因子,其高表达与术后复发风险呈正相关。研究发现,tsRNA-5001a 通过与抑癌基因 GADD45G 结合,降低其 mRNA 表达水平并削弱蛋白稳定性,进而促进 LUAD 细胞增殖,增加术后复发风险,凸显了其在肺癌进展中的临床意义^[27]。此外,tsRNA 还与肿瘤细胞的肺定植转移密切相关:例如,5'-tRFCys 在转移性乳腺癌细胞及患者血浆中上调^[45],tRF-1;30-Lys CTT-1-M2 在下咽癌肺转移细胞来源的外泌体中特异性高表达^[46],且这些 tsRNA 均与肿瘤大小、浸润深度等高度相关,提示其作为未来肺转移临床监测生物标志物的潜在应用价值。总之,tsRNA 的表达水平与肺癌患者的预后相关。随着对 tsRNA 调控机制的深入研究,通过靶向调控特定 tsRNA 的表达,有望推动肺癌个体化治疗的发展,进一步提升患者生存率。

表 1 tsRNA 在肺癌中的临床意义

tsRNA 名称	序列(5'-3')	表达	肿瘤	样本来源	临床意义	文献
tRF-Leur-CAG	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAG-GCGCTGCGTT	上调	NSCLC	组织、细胞和血清	晚期(Ⅳ期)诊断标志物	[30]
tRF-55;76-Tyr-GTA-1-M2	TCGAATCCGGCTCGAAGGACCA	上调	LUAD	血浆	诊断标志物	[31]
tRF-1;29-Pro-AGG-1-M6	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT-TCTCG	下调	LUAD	血浆	诊断标志物,疗效监测	[31]
tRF-19-69M8LOJX	GGCTCCGTGGCGCAATGGA	上调	LUAD	组织	诊断标志物,预后标志物	[41]
AS-tDR-007333	GCAUUGGUGGUUCAGUGGUAGAAUUC-UU	上调	NSCLC	组织、细胞和血清	预后不良标志物	[26]

续表 1 tsRNA 在肺癌中的临床意义

tsRNA 名称	序列(5′-3′)	表达	肿瘤	样本来源	临床意义	文献
tRF-21-RK9P4P9L0	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAG	上调	LUAD	血浆、组织	预后标志物	[29]
5′-IleAAT-8-1-L20	GGCCGGTTAGCTCAGTCGGC	上调	LUAD/LUSC	组织	独立预后因子	[25]
tRF-20-S998LO9D	GTCTCTGTGGCGCAATGGAC	上调	LUSC	组织	不良预后标志物	[44]
tsRNA-5001a	CCUUCGAUAGCUCAG	上调	LUAD	组织	预后标志物, 潜在治疗靶点	[27]
tsRNA-07804	AAAAUGUUUAGACGGGCUCACAUCAC- CCCAUAAA	上调	NSCLC	H1299 细胞	潜在治疗靶点	[35]
tRF-13502	未明确	上调	NSCLC	组织	潜在治疗靶点	[36]
tRF-16	未明确	下调	肺癌	细胞	潜在治疗靶点	[28]
5′-tRFCys	GGGGGUAUAGCUCAGUGGU	上调	转移性乳腺癌	细胞及血浆	乳腺癌细胞肺转移 监测标志物	[45]

3 小结与展望

随着高通量测序技术的发展和相关数据库的建立,越来越多的 tsRNA 被发现和研究。tsRNA 是一类由 pre-tRNA 产生或在特定位点切割成熟 tRNA 形成的非编码小 RNA 片段。tsRNA 能参与基因沉默、转录后基因沉默、新生 RNA 沉默、翻译调控及细胞凋亡等过程参与肿瘤的发生与发展。tsRNA 在多种体液中表达丰富,且性质稳定,与肿瘤患者临床病理特征密切相关,表明 tsRNA 具有作为新型生物标志物用于肿瘤早期诊断、治疗监测、预后评估的应用潜力。

然而,tsRNA 的研究仍面临许多挑战和不足。首先,由于目前研究较少,仍有大量未知 tsRNA 未被发现和鉴定,目前数据库中所含的 tsRNA 数量较为有限,许多通过高通量测序新发现的 tsRNA 尚未被研究。其次,缺乏 tsRNA 系统性研究方案,由于特异性研究方法不完善,导致 tsRNA 的功能研究面临挑战。然后,已有研究多集中于血液 tsRNA 分析,而唾液、胸腔积液、腹水、脑脊液等其他体液中的 tsRNA 可能携带更多组织特异性信息,其潜在价值有待深入探究;部分研究由于样本量少,可能会影响诊断 AUC 和预测分析结果的可信性。最后,更需指出的是,尽管众多研究表明 tsRNA 与肺癌间的相关性及其在临床医学的转化应用潜力,但 tsRNA 研究目前仍局限于小鼠模型或血浆、组织样本等,尚未进入临床试验阶段,更未实现临床应用。

因此,首先要利用高通量测序、单细胞测序等新技术提升 tsRNA 检测效率,增加样本量以扩大发现范围,与生物信息学、人工智能等领域合作,构建完善的 tsRNA 数据库。其次应扩大研究范围,开展多中心、大规模样本前瞻性研究,系统性研究血液、唾液、CSF 等体液中 tsRNA 的表达谱和组织特异性,结合转录组学、蛋白组学等多组学联合分析 tsRNA 在肿瘤发生中的作用机制,构建 tsRNA 调控网络;开展细

胞和动物水平的功能验证,明确其与肺癌的关联性,为后续机制研究奠定基础。最后,开展临床前研究,以验证现有研究成果,评估 tsRNA 在疾病诊断、治疗监测、预后评估中的应用潜力,推动转化医学研究,最终实现 tsRNA 研究由基础研究向临床应用的转化。

参考文献

[1] Filho A M, Laversanne M, Ferlay J, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide[J]. Int J Cancer, 2025, 156(7): 1336-1346.

[2] 中华医学会呼吸病学分会. 早期肺癌诊断中国专家共识(2023 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(1): 1-18.

[3] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南患者版(2024 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2025, 47(1): 26-38.

[4] Speer J, Gehrke C W, Kuo K C, et al. tRNA breakdown products as markers for cancer[J]. Cancer, 1979, 44(6): 2120-2123.

[5] George S, Rafi M, Aldarmaki M, et al. tRNA derived small RNAs-Small players with big roles[J]. Front Genet, 2022, 13: 997780.

[6] Xu D, Qiao D, Lei Y, et al. Transfer RNA-derived small RNAs (tsRNAs): versatile regulators in cancer[J]. Cancer Lett, 2022, 546: 215842.

[7] Wu F, Yang Q, Pan W, et al. tRNA-derived fragments: mechanism of gene regulation and clinical application in lung cancer[J]. Cell Oncol, 2024, 47(1): 37-54.

[8] Zhang L, Liu J, Hou Y. Classification, function, and advances in tsRNA in non-neoplastic diseases[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(11): 748.

[9] Huang T, Zhao Y, Jiang G, et al. tsRNA: a promising biomarker in breast cancer[J]. J Cancer, 2024, 15(9): 2613-2626.

[10] Zhou M, He X, Zhang J, et al. tRNA-derived small RNAs in human cancers: roles, mechanisms, and clinical applica-

- tion[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1):76.
- [11] Wang B G, Yan L R, Xu Q, et al. The role of transfer RNA-derived small RNAs (tsRNAs) in digestive system tumors[J]. J Cancer, 2020, 11(24):7237-7245.
- [12] 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.
- [13] Qin C, Xu P P, Zhang X, et al. Pathological significance of tRNA-derived small RNAs in neurological disorders[J]. Neural Regen Res, 2020, 15(2):212-221.
- [14] Yang M, Mo Y, Ren D, et al. Transfer RNA-derived small RNAs in tumor microenvironment[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1):32.
- [15] Xie Y, Yao L, Yu X, et al. Action mechanisms and research methods of tRNA-derived small RNAs[J]. Sig Transduct Target Ther, 2020, 5(1):109.
- [16] Li J, Zhu L, Cheng J, et al. Transfer RNA-derived small RNA: a rising star in oncology[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 75:29-37.
- [17] di Fazio A, Schlackow M, Pong S K, et al. Dicer dependent tRNA derived small RNAs promote nascent RNA silencing[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(3):1734-1752.
- [18] Cao W, Dai S, Ruan W, et al. Pancreatic stellate cell-derived exosomal tRF-19-PNR8YPJZ promotes proliferation and mobility of pancreatic cancer through AXIN2[J]. J Cell Mol Med, 2023, 27(17):2533-2546.
- [19] 杨依婷, 李韵, 郭艾莲, 等. tRNA 来源的非编码小 RNA 的生成调控及功能研究前沿进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2024, 46(2):201-213.
- [20] Goodarzi H, Liu X, Nguyen H C B, et al. Endogenous tRNA-derived fragments suppress breast cancer progression via YBX1 displacement[J]. Cell, 2015, 161(4):790-802.
- [21] Shi J, Zhang Y, Zhou T, et al. tsRNAs: the Swiss army knife for translational regulation[J]. Trends Biochem Sci, 2019, 44(3):185-189.
- [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] Mei Y, Yong J, Liu H, et al. tRNA binds to cytochrome c and inhibits caspase activation[J]. Mol Cell, 2010, 37(5):668-678.
- [24] 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.
- [25] Sun X, Yang J, Yu M, et al. Global identification and characterization of tRNA-derived RNA fragment landscapes across human cancers[J]. NAR Cancer, 2020, 2(4):zca031.
- [26] 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.
- [27] Hu F, Niu Y, Mao X, et al. tsRNA-5001a promotes proliferation of lung adenocarcinoma cells and is associated with postoperative recurrence in lung adenocarcinoma patients[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(10):3957-3972.
- [28] Ye J, Chen Y, Shao Z, et al. TRF-16 inhibits lung cancer progression by hindering the N6-methyladenosine modification of CPT1A mRNA[J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(24):e70291.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] You J, Yang G, Wu Y, et al. Plasma tRF-1:29-Pro-AGG-1-M6 and tRF-55:76-Tyr-GTA-1-M2 as novel diagnostic biomarkers for lung adenocarcinoma[J]. Front Oncol, 2022, 12:991451.
- [32] Zheng B, Song X, Wang L, et al. Plasma exosomal tRNA-derived fragments as diagnostic biomarkers in non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12:1037523.
- [33] Wang Q, Song X, Zhao F, et al. Noninvasive diagnosis of pulmonary nodules using a circulating tsRNA-based nomogram[J]. Cancer Sci, 2023, 114(12):4607-4621.
- [34] 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.
- [35] Liang Y, Zhang X, Peng J, et al. Vitamin D-mediated tsRNA-07804 triggers mitochondrial dysfunction and suppresses non-small cell lung cancer progression by targeting CRKL[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2024, 150(2):51.
- [36] Wang S, Wang R, Hu D, et al. Epigallocatechin gallate modulates ferroptosis through downregulation of tsRNA-13502 in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Cell Int, 2024, 24(1):200.
- [37] Ren F, Cao K Y, Gong R Z, et al. The role of post-transcriptional modification on a new tRNA^{lle}(GAU) identified from Ganoderma lucidum in its fragments' cytotoxicity on cancer cells[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 229:885-895.
- [38] Sun C, Huang X, Li J, et al. Exosome-transmitted tRF-16-K8J7K1B promotes tamoxifen resistance by reducing drug-induced cell apoptosis in breast cancer[J]. Cancers, 2023, 15(3):899.
- [39] Li J, Cao C, Fang L, et al. Serum transfer RNA-derived fragment tRF-31-79MP9P9NH57SD acts as a novel diagnostic biomarker for non-small cell lung cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(7):24492.

• 短篇论著 •

miR-219、miR-34a 在中晚期非小细胞肺癌 铂类化疗疗效预测中的应用*

寇凯鹏, 杨小花, 于 一[△]

陕西省铜川市人民医院呼吸与危重症医学科, 陕西铜川 727000

摘要:目的 探讨微小 RNA-219(miR-219)、微小 RNA-34a(miR-34a)在中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)铂类化疗疗效预测中的价值。方法 选取 2022 年 6 月至 2024 年 6 月于该院就诊的 211 例中晚期 NSCLC 患者为研究对象,均接受铂类化疗方案,连续化疗 6 个周期。根据铂类化疗疗效分为无效组和有效组,比较两组基线资料、传统肿瘤标志物及血清 miR-219、miR-34a 表达,采用多因素 Logistic 回归和限制性立方样条模型(RCS)分析 miR-219、miR-34a 与铂类化疗疗效的关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-219、miR-34a 预测铂类化疗疗效价值,并进行外部验证。结果 铂类化疗结束后,研究对象中 86 例部分缓解(PR),32 例疾病稳定(SD),93 例疾病进展(PD),将 PR、SD 归入有效组(118 例),PD 归入无效组(93 例)。无效组肿瘤最大径、癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、miR-34a 水平及低分化占比高于有效组($P<0.05$),miR-219 低于有效组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归方程及 RCS 显示,校正肿瘤最大径、分化程度、CEA、CYFRA21-1、SCC 后,miR-219、miR-34a 仍与铂类化疗疗效有关($P<0.05$)。采用二元 Logistic 回归将 miR-219、miR-34a 与 CEA、CYFRA21-1、SCC 分别拟合成模型 1 和模型 2,模型 1 预测铂类化疗疗效的曲线下面积稍大于模型 2($P<0.05$)。外部验证显示,模型 1 和模型 2 分别检出 35、33 例无效,25、25 例有效,与实际结果的一致性 kappa 值分别为 0.902、0.838。结论 miR-219、miR-34a 与中晚期 NSCLC 患者铂类化疗疗效呈线性相关,联合预测效能高,有助于指导临床诊治。

关键词:中晚期; 非小细胞肺癌; 铂类; 化疗疗效; 微小 RNA-219; 微小 RNA-34a

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.14.016

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2026)14-1762-05

文献标志码:A

非小细胞肺癌(NSCLC)起病隐匿,确诊时病情已进展至中晚期,需依赖放化疗措施来延长生命周期^[1]。铂类化疗方案中顺铂、多西他赛可通过干扰细胞内 DNA 复制发挥抗癌作用,是治疗中晚期 NSCLC 患者的标准治疗方案,但长期使用极易导致肿瘤细胞产生耐药性,显著降低治疗效果,甚至终止化疗^[2]。研究表明,基因表达差异可能是肿瘤耐药的关键因素^[3]。微小 RNA(miRNA,简写 miR)是一类调控基因表达的非编码小 RNA,可充当抑癌基因或癌基因,在肿瘤细胞增殖、迁移、耐药方面起着关键作用^[4]。miR-219 在胶质母细胞瘤、NSCLC 等实体肿瘤中表达下调,具有肿瘤诊断及预后预测价值,有望成为中晚期 NSCLC 患者铂类化疗疗效的潜在标志物^[5-6]。miR-34a 可参与调控肿瘤细胞增殖、分化、凋亡及转移等生物学过程,Li 等^[7]学者指出,miR-34a 在 NSCLC 中发挥抑癌基因作用,李静等^[8]研究报道,miR-34a 高表达可促进 NSCLC 患者复发或转移过程。但 miR-34a 在 NSCLC 患者中表达是否具备铂类化疗疗效预测价值尚未明确。在此背景下,本研究拟分析血清 miR-34a、miR-219 联合预测中晚期 NSCLC 铂类

化疗疗效,以期协助临床学者调整治疗方案,促进疾病转归。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 6 月至 2024 年 6 月于本院就诊的 211 例中晚期 NSCLC 患者为研究对象,其中男 123 例,女 88 例;年龄 45~78 岁,平均(61.39 ± 4.42)岁;肿瘤最大径 3~6 cm,平均(4.03 ± 0.41)cm。纳入标准:(1)满足 NSCLC 诊断标准^[9],经病理活检证实肺鳞癌;(2)初治患者;(3)TNM 分期为ⅢA~Ⅳ期;(4)至少具有 1 个双径可测量的病灶。排除标准:(1)伴肝癌、胃癌等恶性肿瘤;(2)伴肺炎、慢性阻塞性肺疾病、肺脓肿等肺部疾病;(3)严重心脑血管疾病;(4)对研究用药过敏;(5)中途放弃治疗或死亡;(6)临床资料缺失。本研究经本院伦理委员会审核[院科伦审:(2022)伦审第(011)号]。

1.2 方法

1.2.1 化疗方法 研究对象均接受铂类化疗方案,静脉滴注 35 mg/m² 多西他赛(上海中西三维药业有限公司,国药准字 H20050878),第 1 天、第 8 天静脉滴注 60 mg/m² 顺铂(云南生物谷药业股份有限公司,

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(2022JM-563)。

[△] 通信作者, E-mail:18710592711@163.com。