

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.11.008
文章编号: 1005-8982 (2026) 11-0056-07

综述

tRFs在足细胞损伤与凋亡机制中的研究进展: 以阿霉素肾病为模型的新视角*

徐明星, 李善文, 甘卫华, 施会敏

(南京医科大学第二附属医院 儿肾科, 江苏 南京 210003)

摘要: 慢性肾脏病 (CKD) 是重大公共卫生挑战, 其核心病理是足细胞损伤。作为终末分化细胞, 足细胞难以再生, 成为CKD防治的关键靶点。阿霉素肾病 (AN) 模型可特异性诱导足细胞损伤, 模拟人类CKD的蛋白尿与肾小球硬化特征。tRNA衍生片段 (tRFs) 作为新型非编码RNA, 在足细胞损伤中起重要调控作用。该文综述了tRF-003634、tRF-013354、tRF-011690等通过调控TLR4/NF- κ B、Wnt/ β -catenin等信号通路诱导足细胞炎症、凋亡与骨架重构的机制。相关研究不仅揭示了tRFs在足细胞损伤中的新功能, 也为理解CKD发病机制提供了新视角, 并提示其作为生物标志物和潜在治疗靶点的价值与挑战。

关键词: 阿霉素肾病; tRNA衍生片段; 足细胞损伤; 细胞凋亡

中图分类号: R692

文献标识码: A

Research progress on tRFs in the mechanisms of podocyte injury and apoptosis: new insights from the adriamycin nephropathy model*

Xu Ming-xing, Li Shan-wen, Gan Wei-hua, Shi Hui-min

(Department of Pediatric Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University,
Nanjing, Jiangsu 210003, China)

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) represents a major public health challenge, and its core pathological feature is podocyte injury. As terminally differentiated cells, podocytes are difficult to regenerate, making them a critical target for CKD prevention and treatment. The adriamycin-induced nephropathy (AN) model specifically induces podocyte injury, effectively mimicking key characteristics of human CKD, including proteinuria and glomerulosclerosis. Recent studies have identified transfer RNA-derived fragments (tRFs) as a novel class of non-coding RNAs that play important regulatory roles in podocyte injury. This review summarizes the mechanisms by which specific tRFs, such as tRF-003634, tRF-013354 and tRF-011690, mediate podocyte inflammation, apoptosis, and cytoskeletal remodeling through the modulation of signaling pathways including TLR4/NF- κ B and Wnt/ β -catenin. These findings reveal new functions of tRFs, provide insights into the pathogenesis of CKD, and highlight both the value and the challenges of their application as biomarkers and therapeutic targets.

Keywords: adriamycin nephropathy; tRNA-derived fragments; podocyte injury; apoptosis

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 已成为全球日益严峻的公共卫生问题, 据统计, 全球约有 8.5 亿人受其影响, 且患病率持续攀升, 预计到 2040 年, CKD 将成为全球第 5 大致死原因。

收稿日期: 2026-02-05

* 基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82400864); 南京市卫生科技发展专项资金项目(YKK23288; YKK23289)

[通信作者] 施会敏, E-mail: shihuiamin@njmu.edu.cn

CKD 进展至终末期 (尿毒症) 时, 患者需依赖肾脏替代治疗维持生命, 严重影响生活质量, 并带来沉重的社会经济负担, 例如全球每年用于 CKD 的治疗费用高达数千亿美元^[1]。因此, 深入探索 CKD 的发病机制并制订早期干预策略是当前肾脏病研究的重要方向。

肾小球足细胞作为高度分化的终末细胞, 在 CKD 的发生与进展中扮演着至关重要的角色。其独特的足突结构共同构成了肾小球蛋白滤过屏障的关键防线, 一旦足细胞发生损伤和丢失, 便会破坏该屏障的完整性, 导致血浆蛋白从肾小球毛细血管渗漏至肾小囊, 最终形成蛋白尿——这一 CKD 的核心病理特征^[2]。因此, 深入研究足细胞在 CKD 中的作用机制, 不仅有助于揭示疾病本质, 也为开发靶向治疗策略及推动个体化医疗提供重要的科学基础, 对于减轻全球 CKD 负担具有重大意义。

阿霉素肾病 (adriamycin-induced nephropathy, AN) 是研究中广泛采用的 CKD 经典模型, 其病理机制核心在于阿霉素对足细胞的特异性损伤。阿霉素通过诱导大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 直接攻击细胞内脂质、蛋白质和 DNA, 严重破坏线粒体结构与功能, 致使细胞内腺苷三磷酸水平显著下降^[3]。这种多重损伤机制触发了足细胞 DNA 损伤应答异常、氧化应激失衡及线粒体能量代谢障碍, 最终表现为大量蛋白尿、特征性的足突广泛融合、细胞凋亡增加, 并逐渐发展为肾小球硬化和进行性肾功能衰竭^[3]。由于该模型具有高度的病理特异性、与人类 CKD 的强相关性、操作简便及可重复性好等优点, 已成为解析足细胞损伤与凋亡分子通路的重要工具, 为开发新型肾脏保护策略奠定了坚实基础^[3]。

tRNA 衍生片段 (tRNA-derived fragment, tRFs) 是一类新发现的非编码小 RNA, 其长度通常为 14 ~ 40 nt。其可在应激条件下由特异性切割前体或成熟 tRNA 而产生。tRFs 可参与基因表达调控、细胞应激反应、翻译抑制、免疫调节及多种疾病进程。目前, 关于 tRFs 在足细胞损伤与凋亡中作用的研究仍在不断深入。本文以 AN 为例, 就 tRFs 在足细胞损伤与凋亡机制中的研究进展作一综述。

1 tRFs 的分类、生物合成与调控机制概述

1.1 亚型分类与主要生物合成途径

根据切割位点和长度, tRFs 主要分为 tRF-5、tRF-3、tRF-1 及 i-tRF 等亚型^[4]。tRFs 的产生涉及多种途径, 其中核糖核酸酶血管生成素 (Angiogenin, ANG) 依赖性途径及 Dicer 依赖性途径是最常见的两种产生途径^[5]。在氧化应激、缺氧等应激条件下, ANG 被激活并由细胞质转移至细胞核, 特异性切割成熟 tRNA 的反密码子环。而 Dicer 依赖性途径则由双链 RNA 特异性内切酶 Dicer 识别并切割成熟 tRNA 或前体 tRNA, 产生 20 ~ 25 nt 的 tRF 片段。此外, 其他核酸酶 (ELAC2) 也参与 tRFs 的生成过程^[6]。

1.2 tRFs 发挥作用的核心分子机制

1.2.1 Argonaute 蛋白依赖的 miRNA 样机制 部分 tRFs (主要是 tRF-5 和 tRF-3) 能够与 Argonaute 蛋白家族结合, 形成 RNA 诱导的沉默复合体。该复合体通过 tRFs 的序列与靶 mRNA 的 3' 非翻译区互补配对, 进而引导 mRNA 降解或抑制其翻译过程^[4]。该机制使 tRFs 能够精确、快速地调控特定基因表达, 在细胞应激应答中发挥关键作用。

1.2.2 通过与 RNA 结合蛋白相互作用调控基因表达 tRFs 能够通过 RNA 结合蛋白发生特异性相互作用, 在基因表达调控中扮演分子调节剂的角色。研究表明, tRFs 能够直接结合多种 RNA 结合蛋白, 改变其构象、定位或活性, 从而调控下游靶基因的表达^[7]。例如 tRF-GlyTCC 可与蛋白 YBX1 高亲和力结合, 从而竞争性地将其从原有的 mRNA 上置换下来, 进而导致原受 YBX1 稳定保护的 mRNA 降解, 最终产生特定的生物学效应^[8]。此类不直接靶向 mRNA 而是通过调控关键蛋白功能的机制, 是 tRFs 实现广泛而高效调控的重要方式之一。

1.2.3 直接靶向核糖体或翻译因子的翻译抑制 由于 tRFs 源自 tRNA, 故能直接与蛋白质翻译器相互作用。一些 tRF-5 可模仿 tRNA 结构与核糖体的 A 位点或 P 位点结合, 物理性阻碍翻译延伸过程^[9]。另一些 tRFs 如 mTOG-Ψ8 则能直接结合翻译起始因子 (如 eIF4G), 干扰起始复合物的正确组装^[10]。这种直接干预机制能实现对蛋白质合成进行全局性或针对特定 mRNA 的快速抑制。

1.2.4 参与表观遗传修饰与染色质重塑 tRFs 通过与多种表观遗传调控因子及染色质修饰复合物相互作用，直接参与基因沉默、染色质重塑和转录调控过程，其中特定 tRFs 能够识别并结合 DNA 甲基转移酶或组蛋白去乙酰化酶复合物，从而影响靶基因启动子区域的甲基化状态和组蛋白修饰模式，实现对基因表达的精细调控^[7]。在细胞应激条件下，tRFs 的表达谱发生显著变化，通过调控非编码 RNA 生物发生过程，影响包括 miRNA 和 lncRNA 在内的多种调控网络，形成复杂的表观遗传调控层级^[11]。

1.2.5 调节炎症反应 部分 tRFs (5'-tRNA^{Val} half) 可作为内源性配体特异性结合 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR)，激活 MyD88 依赖性信号通路导致 I κ B α 降解，促使 NF- κ B 入核启动 TNF- α 、IL-6、IL-12 等促炎因子转录，进而参与先天免疫应答的调控^[12]。

2 阿霉素诱导足细胞损伤与凋亡的核心病理机制

2.1 氧化应激失衡

阿霉素肾毒性的核心机制之一是通过增强氧化应激并产生过量 ROS 来介导肾脏损伤。阿霉素治疗导致的肾脏损伤受到氧化应激和炎症反应的显著影响，二者相互促进形成恶性循环^[13]。早期病理指标包括足细胞损伤和蛋白尿，这些均与氧化应激和 Nrf2/HO-1 抗氧化通路失调直接相关^[14]。研究表明，阿霉素通过破坏细胞内抗氧化防御系统，导致脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 损伤，最终触发足细胞凋亡程序^[15]。

2.2 线粒体功能障碍

阿霉素诱导的线粒体功能障碍是足细胞损伤的关键环节，主要表现为能量代谢紊乱和线粒体膜电位崩溃^[16]。在 AN 中，足细胞内的 LRH-1/GLS2 信号通路下调会损害谷氨酰胺分解代谢，进而导致线粒体功能障碍和细胞凋亡；同时，TRPC6 通道的异常激活也会促进足细胞线粒体功能障碍和凋亡进程^[17]。线粒体功能障碍导致不仅导致腺苷三磷酸生成减少，还会引发细胞色素 C 等促凋亡因子的释放，从而激活下游凋亡通路，

最终导致足细胞死亡^[18]。

2.3 凋亡途径的激活

阿霉素通过多种凋亡途径诱导足细胞死亡。研究发现，低剂量阿霉素主要通过增强 Caspase-8 的活性来诱导凋亡，而高剂量则直接损伤 DNA，引发更强烈的凋亡反应^[19]。最新研究表明，阿霉素诱导的足细胞死亡涉及凋亡和焦亡的交叉调控，例如 Tangshen 配方通过调节 BAX 介导的凋亡与焦亡之间的串扰来减轻足细胞损伤^[20]。此外，SEMA3A/TRPC5/Rac1 信号通路的激活也是阿霉素诱导足细胞凋亡的重要机制，而抑制该通路可显著减轻足细胞损伤^[21]。

2.4 特异性结构和功能蛋白异常

足细胞特异性蛋白的表达异常是阿霉素肾毒性的标志性改变。例如维持滤过屏障功能的关键结构蛋白 nephrin 和 podocin，在阿霉素处理后表达显著下调^[22]。研究显示，阿霉素能够诱导足细胞中 SEMA3A 表达显著上升，并伴随大量白蛋白尿和细胞凋亡，表明这些蛋白的表达变化与功能损伤密切相关^[23]。synaptopodin 作为足细胞特异性的细胞骨架蛋白，其表达减少会导致足细胞肌动蛋白细胞骨架结构紊乱，进而引起足突融合和裂孔隔膜结构破坏；在阿霉素处理后的足细胞中可观察到 synaptopodin 表达显著下降，这进一步证实阿霉素能够直接损害足细胞的细胞骨架完整性^[24]。

2.5 自噬流障碍

阿霉素通过破坏足细胞自噬流的完整性，导致细胞损伤和功能障碍。在生理状态下，自噬作为保护机制可清除受损细胞器和错误折叠蛋白，以维持足细胞稳态。然而，阿霉素处理虽在初期可诱导自噬标志物 LC3-II 和 Beclin-1 表达增加，但同时会阻断自噬体与溶酶体的融合过程或损害溶酶体酸化功能，导致自噬流受阻，造成自噬体堆积^[25]。这种不完全的自噬使受损线粒体、泛素化蛋白聚集体等毒性物质在细胞内累积，加剧氧化应激和内质网应激。研究进一步发现，阿霉素通过抑制 AMPK 磷酸化并激活 mTORC1 信号通路，直接抑制自噬体形成和成熟过程^[26]。

3 tRFs在AN及足细胞损伤中的调控作用与分子机制

3.1 AN中tRF表达谱的改变

AN是一种经典的足细胞损伤模型,其病理过程中tRFs的表达谱发生显著改变。LI等^[27]通过高通量测序技术系统分析了阿霉素诱导足细胞损伤中tRFs的表达变化,发现与正常足细胞比较,共有42个tRFs存在差异表达,其中28个显著上调,14个下调。这些差异表达的tRF主要来源于tRNA-Gly-GCC、tRNA-Glu-CTC及tRNA-Val-AAC等特定tRNA前体,其长度多集中在18~36 nt,主要属于tRF-5和tRF-3亚类。功能预测分析表明,这些差异表达的tRF富集参与细胞骨架调控(RhoA、Rac1)、氧化应激反应(SOD2、GPX4)和凋亡通路(p53、Bax)的关键基因,提示其在足细胞损伤过程中发挥重要调控作用,为理解AN的分子机制提供了新视角。SHI等^[28]研究进一步揭示了tRF在足细胞分化和损伤中的动态变化规律:在正常足细胞分化过程中,tRF-3001a和tRF-3017B呈现高表达状态,有助于维持足细胞的终末分化特性;而在阿霉素损伤条件下,这些保护性tRF的表达显著降低。这些发生表达改变的tRF通过调控Wnt/ β -catenin信号通路影响足细胞骨架完整性,值得注意的是,时间动力学分析显示,tRF表达谱的改变在阿霉素处理后6 h即可检测到,早于传统损伤标志物(如nephrin蛋白下降),这提示tRF可作为足细胞损伤的早期预警信号。

3.2 特异性tRFs调控足细胞损伤的分子通路解析

3.2.1 tRF-003634通过调控TLR4/NF- κ B信号通路减轻足细胞炎症与凋亡 tRF-003634作为tRNA衍生片段家族的重要成员,在阿霉素诱导的足细胞损伤中发挥着关键的保护作用。GAO等^[29]研究表明,tRF-003634能够特异性靶向TLR4 mRNA的3'非翻译区(3'UTR),显著降低TLR4 mRNA的稳定性,从而抑制TLR4蛋白的表达。这一分子机制在AN模型中具有重要的病理生理意义,因为TLR4作为先天免疫系统的关键受体,其过度激活会触发下游NF- κ B信号通路,导致促炎因子(如TNF- α 、IL-6、IL-1 β)的大量释放,加剧足细胞炎症损伤和凋亡。在分子机制层面,tRF-003634通过与

TLR4 mRNA 3'UTR区域的特异性结合,促进RNA降解复合物的招募,加速TLR4 mRNA的降解过程。该研究证实,在阿霉素处理的足细胞中,tRF-003634的表达水平显著下调,而TLR4表达则明显上调,二者呈负相关。当外源性过表达tRF-003634不仅能有效降低TLR4蛋白水平,还能抑制I κ B α 的磷酸化降解,阻断NF- κ B p65亚基的核转位,从而抑制炎症反应。这一保护作用在体内和体外实验中均得到验证:在AN小鼠模型中,过表达tRF-003634可显著减轻蛋白尿、改善足细胞足突融合,并减少肾小球硬化程度;在体外培养的足细胞中,tRF-003634能有效抑制阿霉素诱导的细胞凋亡和骨架蛋白(如nephrin、podocin)的降解^[29]。TLR4信号通路在足细胞损伤中扮演着关键的致病角色。研究表明,TLR4在足细胞中呈组成性表达,并在多种肾脏疾病状态下显著上调,特别是在膜增殖性肾小球肾炎等病理条件下,TLR4可能通过介导炎症反应参与肾小球损伤。TLR4的激活能够直接促进足细胞损伤、炎症反应及间质纤维化,这一过程涉及复杂的分子机制^[30]。足细胞特异性TLR4缺失可以显著缓解糖尿病肾病病理进展,这证实了TLR4在糖尿病足细胞损伤中的核心调控作用^[31]。从分子机制来看,TLR4激活后主要通过NF- κ B和MAPKs等下游通路发挥作用:NF- κ B通路的激活导致TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的大量释放,而MAPKs通路则参与调控细胞凋亡和炎症反应。王娥等^[32]研究进一步补充了tRF-003634的保护机制,发现其除了调控TLR4/NF- κ B通路外,还能通过调节线粒体功能,减少ROS的产生,从而改善阿霉素诱导的氧化应激损伤。tRF-003634通过精准调控TLR4介导的炎症反应,在维持足细胞结构完整性和功能稳态中发挥核心作用。近期研究发现,TLR4信号通路与足细胞骨架蛋白(如nephrin)的稳定性密切相关,可能通过调控SGK3/Nedd4-2信号通路影响nephrin的降解,从而破坏足细胞的滤过屏障功能^[33]。这些发现共同揭示了tRF-003634作为新型治疗靶点的潜力,为靶向tRF-003634治疗AN提供了理论基础和新的分子策略。

3.2.2 tRF-013354通过Wnt/ β -catenin信号通路缓解足细胞氧化应激与凋亡 王晓红等^[34]研究证实,tRF-013354作为新型tRNA衍生小RNA片段,在阿霉素诱导的足细胞损伤过程中发挥着关键的保

护作用。该研究通过体外实验证实,阿霉素处理可显著下调足细胞中 tRF-013354 的表达水平,而外源性过表达 tRF-013354 能够有效减轻阿霉素诱导的足细胞损伤。其分子机制主要涉及对 Wnt/ β -catenin 信号通路的调控: tRF-013354 通过抑制该通路的异常活化,降低 β -catenin 蛋白的核转位,从而减少下游促凋亡基因的表达。研究数据显示,过表达 tRF-013354 可显著改善足细胞形态学改变,减少足突融合现象,维持裂孔隔膜关键蛋白 nephrin 和 podocin 的表达水平,增强细胞骨架稳定性。同时, tRF-013354 能够抑制阿霉素诱导的 ROS 过度产生,减轻氧化应激损伤,并通过调控 Caspase-3 活性降低足细胞凋亡率^[34]。Wnt/ β -catenin 信号通路在 AN 足细胞损伤与凋亡中发挥着核心致病作用。研究表明,阿霉素处理可显著激活足细胞中经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路,导致 β -catenin 蛋白在细胞核内异常累积,进而与 TCF/LEF 转录因子结合,激活下游靶基因(如 Snail1、MMP-7、PAI-1)的转录,这些基因产物促进足细胞去分化、凋亡和细胞外基质沉积^[35]。该通路的异常激活直接促进足细胞功能障碍和蛋白尿的形成,是 AN 病理进展的关键机制。在分子机制层面, Wnt/ β -catenin 信号通路通过多种方式介导足细胞损伤。首先,该通路的激活可下调足细胞特异性蛋白(如 nephrin、podocin 和 podocalyxin)的表达,进而破坏足突结构的完整性,最终导致滤过屏障功能障碍^[36]。

3.2.3 tRF-011690 通过激活自噬流改善阿霉素诱导的足细胞损伤

赵唐明等^[37]研究发现,阿霉素刺激导致足细胞内 tRF-011690 表达水平显著下调,且这种下调与足细胞损伤程度呈负相关。过表达 tRF-011690 可有效恢复自噬通量平衡,具体表现为自噬标志物 LC3-II 蛋白表达增加、自噬底物 p62 降解加速,以及电镜下自噬体数量显著增多。机制研究表明, tRF-011690 通过直接靶向 mTOR 信号通路的关键调控节点,抑制 mTORC1 复合物的过度活化,从而解除阿霉素对自噬起始阶段的抑制作用,促进自噬体形成和溶酶体降解过程。功能学验证显示,过表达 tRF-011690 显著改善足细胞形态学损伤,减少足突融合现象,维持裂孔隔膜核心蛋白 nephrin 和 podocin 的表达稳定性,并通过清除受损线粒体和蛋白聚集体降低氧化应激水平,最终

减少 Caspase-3 依赖性细胞凋亡。研究还证实,当使用自噬特异性抑制剂 3-MA 阻断自噬流时, tRF-011690 的保护效应被完全逆转,证明其保护作用高度依赖于自噬功能的完整性^[37]。这一机制在足细胞损伤中具有重要意义,因为适度的自噬是细胞对应激、维持稳态的重要机制。mTOR 信号通路在足细胞自噬调控中扮演着核心角色,其精细平衡对维持肾小球滤过屏障功能至关重要。在生理状态下,足细胞保持着高水平的基础自噬活性,而 mTOR 通路作为自噬的主要负调控因子,通过感知营养、能量和生长因子信号来精确调节这一过程。mTOR 的激活会抑制自噬起始复合物 ULK1/2-Atg13-FIP200 的形成,从而阻断自噬过程^[38]。研究证实,足细胞特异性 mTORC1 过度活化会破坏肌动蛋白细胞骨架的稳定性,降低裂孔隔膜蛋白 nephrin 和 podocin 的表达,最终导致蛋白尿和肾小球硬化。相反,适度抑制 mTOR 通路则能够恢复自噬流,清除受损线粒体和蛋白聚集体,对足细胞结构和功能起到保护作用^[38]。

3.2.4 其他肾脏疾病模型中 tRFs 研究对 AN 的启示

tRFs 在其他肾脏疾病模型中的研究为理解其在 AN 中的作用提供了有益启示。QIAO 等^[39]研究发现, tRF3-IleAAT 能够与 ZNF281 的 3'UTR 区域特异性结合,从而抑制 ZNF281 的表达,进而阻断铁死亡通路的激活。铁死亡的抑制直接减少了肾小球系膜细胞中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过度合成和沉积,而 ECM 的异常积累正是肾小球硬化和肾功能衰退的核心病理过程。这一发现对 AN 研究具有重要启示,因为 ECM 过度沉积也是 AN 的重要病理特征,该研究证实了特定 tRFs 通过调控 ECM 代谢保护肾脏的可行性,鉴于阿霉素同样通过诱导足细胞损伤和铁死亡来促进肾小球硬化, tRF3-IleAAT/ZNF281/铁死亡这一调控轴可能在 AN 中同样存在并发挥作用。WILLIAMS 等^[40]研究显示, tRFs 在 IgA 肾病和糖尿病肾病中的表达谱存在特异性改变,且这些改变与疾病严重程度相关。这一发现提示 tRFs 有潜力作为不同肾病类型(包括 AN)的诊断标志物。

4 挑战与展望

尽管 tRFs 在足细胞损伤研究中展现出巨大潜

力, 当前研究仍面临诸多挑战。首先, tRFs 的生物发生机制和功能多样性尚未完全阐明, 其组织与细胞特异性表达模式有待利用更高精度的单细胞测序技术进一步解析; 其次, 在 AN 模型中鉴定出的 tRFs (如 tRF-003634、tRF-013354 等) 在人类 CKD 患者中的表达谱与功能验证仍显不足, 种属差异可能制约实验结果的临床转化; 第三, tRFs 调控网络复杂, 同一 tRF 可能同时调控多条信号通路 (如 Wnt/ β -catenin 与 mTOR 通路存在交互作用), 这种多靶点特性为设计精准干预策略带来挑战; 此外, 现有研究多基于急性 AN 模型和体外细胞实验, 难以完全模拟人类 CKD 的慢性进展特征及足细胞损伤的长期累积效应。

未来研究可聚焦于以下方向: 一是开发 tRFs 特异性检测技术, 建立标准化的 tRFs 表达谱数据库, 推动其作为 CKD 早期诊断和预后评估的无创性生物标志物; 二是复制条件性 tRFs 基因敲除或过表达动物模型, 结合单细胞多组学分析, 深入解析 tRFs 在足细胞亚群中的时空特异性调控作用; 三是设计基于纳米载体的 tRFs 递送系统, 实现足细胞靶向治疗, 同时评估其长期安全性和脱靶效应。最终将基础研究成果转化为临床应用, 需要建立多中心队列研究, 验证 tRFs 作为治疗靶点的可行性, 并推动个体化精准医疗策略在 CKD 防治中的实施, 从而真正实现从“实验室到病床”的转化医学目标。

参 考 文 献 :

- [1] WANG L H, HE Y N, HAN C, et al. Global burden of chronic kidney disease and risk factors, 1990-2021: an update from the global burden of disease study 2021[J]. *Front Public Health*, 2025, 13: 1542329.
- [2] TAO Y, MALLET R T, MATHIS K W, et al. Store-operated Ca^{2+} channel signaling: Novel mechanism for podocyte injury in kidney disease[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2023, 248(5): 425-433.
- [3] WATANABE M, TAKIMOTO H R, SASAKI N. Adriamycin-induced nephropathy models: elucidating CKD pathophysiology and advancing therapeutic strategies[J]. *Exp Anim*, 2025, 74(2): 132-142.
- [4] ZHANG L O, LIU J, HOU Y. Classification, function, and advances in tsRNA in non-neoplastic diseases[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(11): 748.
- [5] TU M, ZUO Z Y, CHEN C E, et al. Transfer RNA-derived small RNAs (tsRNAs) sequencing revealed a differential expression landscape of tsRNAs between glioblastoma and low-grade glioma[J]. *Gene*, 2023, 855: 147114.
- [6] XUE C Y, TIAN J S, CHEN Y H, et al. Structural insights into human ELAC2 as a tRNA 3' processing enzyme[J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(21): 13434-13446.
- [7] LU J J, ZHU P, ZHANG X F, et al. tRNA-derived fragments: unveiling new roles and molecular mechanisms in cancer progression[J]. *Int J Cancer*, 2024, 155(8): 1347-1360.
- [8] GREEN D, SINGH A, TIPPETT V L, et al. YBX1-interacting small RNAs and RUNX2 can be blocked in primary bone cancer using CADD522[J]. *J Bone Oncol*, 2023, 39: 100474.
- [9] WU Y, NI M T, WANG Y H, et al. Structural basis of translation inhibition by a valine tRNA-derived fragment[J]. *Life Sci Alliance*, 2024, 7(6): e202302488.
- [10] GUZZI N, MUTHUKUMAR S, CIEŚLA M, et al. Pseudouridine-modified tRNA fragments repress aberrant protein synthesis and predict leukaemic progression in myelodysplastic syndrome[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(3): 299-306.
- [11] MA L N, ZHAO F R, ZHAO Z W, et al. Differential expression of tRNA-derived small RNAs in juvenile and adult sheep skin: implications for developmental and immune regulation[J]. *BMC Genomics*, 2025, 26(1): 144.
- [12] PAWAR K, KAWAMURA T, KIRINO Y. The tRNA^{Val} half: a strong endogenous toll-like receptor 7 ligand with a 5'-terminal universal sequence signature[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(19): e2319569121.
- [13] GAD N S, SHABANA S M, AMER M E, et al. Naringin mitigated doxorubicin-induced kidney injury by the reduction of oxidative stress and inflammation with a synergistic anticancer effect[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2025, 26(1): 121.
- [14] ZHANG H Q, YU M R, ZHANG Y J, et al. LCZ696 improves oxidative stress injury in human podocytes induced by increased glucose levels via Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 598.
- [15] XU C, LIU X, ZHAI X W, et al. CDDO-Me ameliorates podocyte injury through anti-oxidative stress and regulation of actin cytoskeleton in adriamycin nephropathy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115617.
- [16] LI Y Z, YAN J, YANG P Z. Corrigendum to "the mechanism and therapeutic strategies in doxorubicin induced cardiotoxicity: role of programmed cell death" [cell stress chaperones. 2024;29:666-680][J]. *Cell Stress Chaperones*, 2024, 29(6): 720.
- [17] SILVA J S, MIGUEL C B, FELIPE A G B, et al. Approach to studies on podocyte lesions mediated by hyperglycemia: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(18): 8990.
- [18] LI Y T, FAN J J, ZHU W P, et al. Therapeutic potential targeting podocyte mitochondrial dysfunction in focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2023, 9(4): 254-264.
- [19] RADEVA L, YONCHEVA K. Doxorubicin toxicity and recent approaches to alleviating its adverse effects with focus on

- oxidative stress[J]. *Molecules*, 2025, 30(15): 3311.
- [20] LI Y X, HONG G, PENG L, et al. Tangshen formula alleviates doxorubicin induced nephrotoxicity by regulating BAX crosstalk in podocyte[J]. *Phytomedicine*, 2025, 145: 156858.
- [21] LIU Y, GE R L, SHAN Z Z, et al. Adriamycin-induced podocyte injury via the Sema3A/TRPC5/Rac1 pathway[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1381479.
- [22] BAO J W, LI Z Y, YAO H Z, et al. METTL10 attenuates adriamycin-induced podocyte injury by targeting cell dedifferentiation[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 1218.
- [23] SANG Y Z, TSUJI K, INOUE-TORII A, et al. Semaphorin3A-inhibitor ameliorates doxorubicin-induced podocyte injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4099.
- [24] SHEN X J, WANG H B, WENG C H, et al. Caspase 3/GSDME-dependent pyroptosis contributes to chemotherapy drug-induced nephrotoxicity[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 186.
- [25] KAWALEC P, MARTENS M D, FIELD J T, et al. Differential impact of doxorubicin dose on cell death and autophagy pathways during acute cardiotoxicity[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 453: 116210.
- [26] ZHANG S, WEI X P, ZHANG H J, et al. Doxorubicin downregulates autophagy to promote apoptosis-induced dilated cardiomyopathy via regulating the AMPK/mTOR pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114691.
- [27] LI S W, LIU Y W, HE X W, 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.
- [28] SHI H M, YU M Y, WU Y, et al. tRNA-derived fragments (tRFs) contribute to podocyte differentiation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(1): 1-8.
- [29] GAO X Q, QIAO Y Y, LI S W, et al. tRF-003634 alleviates adriamycin-induced podocyte injury by reducing the stability of TLR4 mRNA[J]. *PLoS One*, 2023, 18(10): e0293043.
- [30] JING J J, LIU S H, YAN L, et al. Mono(2-ethylhexyl) phthalate activates JNK signaling via TLR4-MD2 binding to induce podocyte injury in chronic kidney disease[J]. *J Hazard Mater*, 2026, 501: 140637.
- [31] LI Z Z, TAN D, LIN J G, et al. Podocyte TLR4 deletion alleviates diabetic kidney disease through prohibiting PKC δ /SHP-1-dependent ER stress and relieving podocyte damage and inflammation[J/OL]. *J Adv Res*. (2025-07-12) [2026-01-12]. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.07.013>.
- [32] 王娥, 赵唐明, 郑辉, 等. tRF-003634对阿霉素肾病小鼠足细胞凋亡的作用和机制研究[J]. *徐州医科大学学报*, 2022, 42(12): 866-873.
- [33] SCHÖMIG T, DIEFENHARDT P, PLAGMANN I, et al. The podocytes' inflammatory responses in experimental GN are independent of canonical MYD88-dependent toll-like receptor signaling[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 2292.
- [34] 王晓红, 黄婵, 季嘉玲, 等. tRF-013354介导阿霉素诱导的足细胞损伤的机制研究[J]. *皖南医学院学报*, 2024, 43(1): 14-18.
- [35] SCHWARTZE E, PFISTER E, ENDLICH N, et al. Crosstalk of injured podocytes with parietal epithelial cells through Wnt4/ β -catenin signaling[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 19652.
- [36] ZHOU D, WANG Y Y, GUI Y, et al. Non-canonical Wnt/calcium signaling is protective against podocyte injury and glomerulosclerosis[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(1): 96-107.
- [37] 赵唐明, 王娥, 张琳琳, 等. tRF-011690对阿霉素诱导的足细胞自噬的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(11): 1515-1519.
- [38] SHI J X, LIU X Z, JIAO Y Y, et al. mTOR pathway: a key player in diabetic nephropathy progression and therapeutic targets[J]. *Genes Dis*, 2025, 12(2): 101260.
- [39] QIAO Y Y, JI J L, HOU W L, 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.
- [40] WILLIAMS A M, JENSEN D M, PAN X Q, 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.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 徐明星, 李善文, 甘卫华, 等. tRFs在足细胞损伤与凋亡机制中的研究进展: 以阿霉素肾病为模型的新视角[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(11): 56-62.

Cite this article as: XU M X, LI S W, GAN W H, et al. Research progress on tRFs in the mechanisms of podocyte injury and apoptosis: new insights from the adriamycin nephropathy model[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(11): 56-62.