

## 肾脏单细胞测序文献专题

### TDD

肾脏是一个非常复杂的器官，其功能远远不止一个简单的“过滤器”，肾脏要正常发挥功能，需要多个高度特异性的不同细胞类型之间相互作用来帮助机体通过尿液排出废物、平衡体液，调节血压并且分泌多种激素。同时，很多继发因素都会引起肾脏疾病，如高血压肾损害，糖尿病肾病，系统性红斑狼疮，狼疮性肾炎等。肾脏组织非常异质，有 30 种不同的细胞类型。足细胞、肾小球内皮细胞和系膜细胞负责肾脏超滤，而系膜细胞和内皮细胞的细胞增生肾小球纤维化则是慢性肾病进展的特征。

对肾脏不同类型细胞图谱的全面了解，为多角度理解不同肾脏疾病产生的细胞起源、功能异质性等提供了极有价值的数据资源，可为开发新的、更有针对性的肾脏治疗方法开辟可能性。本文对部分将单细胞测序技术应用于探索肾移植排斥反应的免疫学特征、肾脏纤维化过程的细胞起源、透明细胞肾细胞癌的瘤内异质性、糖尿病肾病的单细胞转录组图谱等相关文献进行导读，希望为大家的单细胞相关研究带来启发。

### 文献案例：

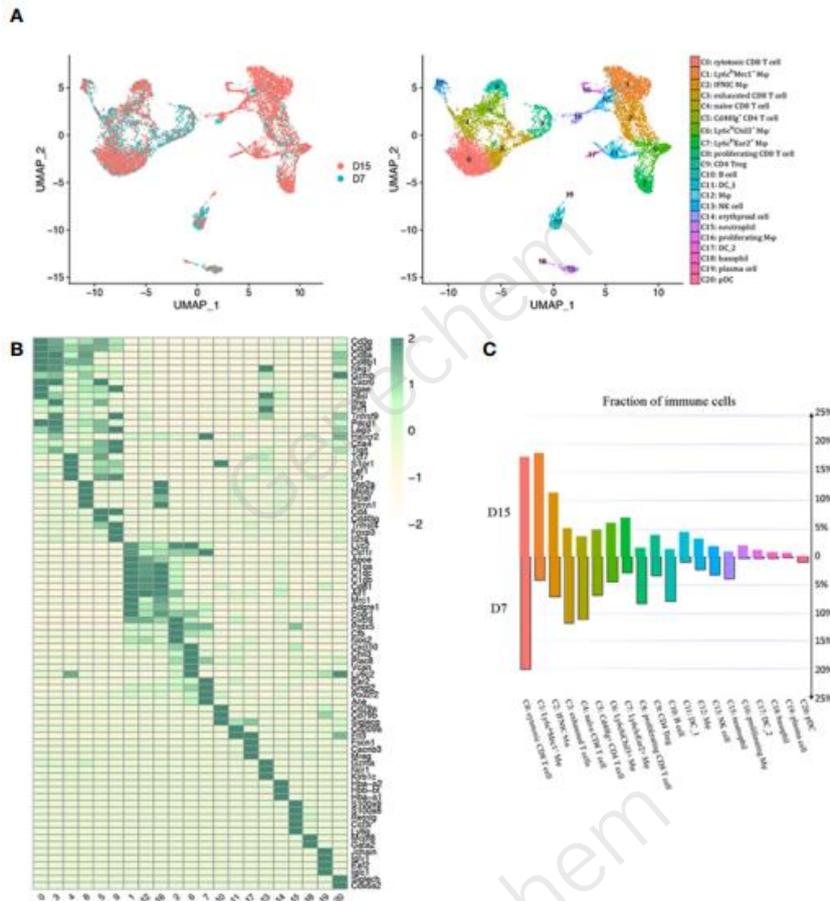
#### 1. 单细胞 RNA 测序揭示小鼠肾移植排斥反应的免疫学特征

##### Single-Cell RNA Sequencing Reveals the Immunological Profiles of Renal Allograft Rejection in Mice.

影响因子: 5.085 PMID: 34367152 期刊年卷: Front Immunol 2021;12 医学二区 免疫学 Q1 30/155

DOI: 10.3389/fimmu.2021.693608

作者列表: Shen Q, Wang Y, Chen J, Ma L, Huang X, Tang SCW, Lan H, Jiang H, Chen J.



**研究目的:** 利用单细胞 RNA 测序探索小鼠肾移植排斥反应模型

**样本信息:** 小鼠移植肾 (D7/ D15)

**测序策略:** 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

**捕获细胞数:** 10,921 个

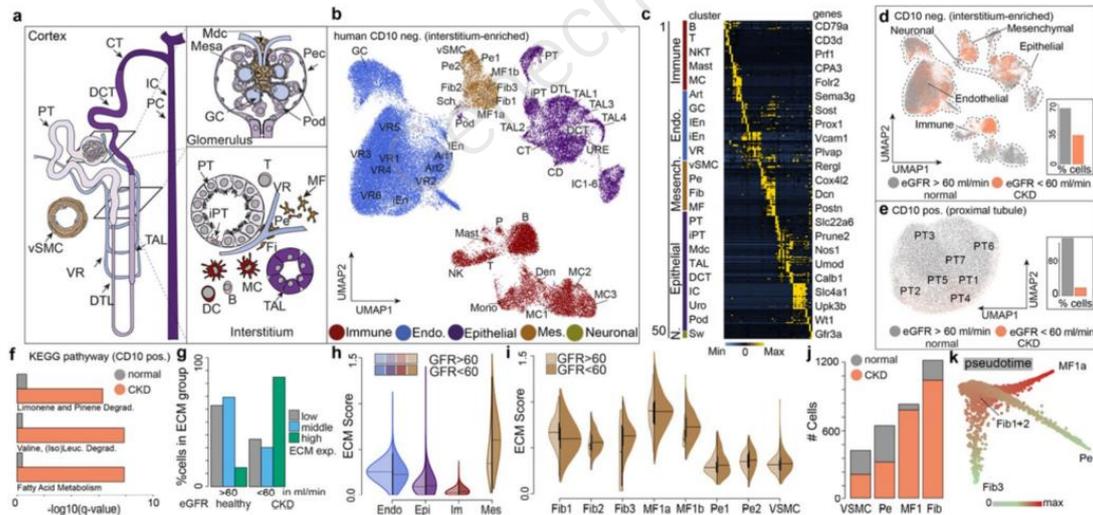
**结论:** 在诱导小鼠肾移植排斥反应模型的肾脏中鉴定了 20 种免疫细胞类型, 巨噬细胞和 CD8 T 细胞构成了 D7/D15 两个时间点的主要群体。在急性排斥反应向慢性排斥反应转变过程中, 增殖和 naïve CD8 T 细胞比例明显下降, B 细胞和中性粒细胞均减少约 3 倍。相反, 巨噬细胞和树突状细胞比例显著增加。此外, 髓系细胞与其他细胞具有最丰富的配体和受体对。CD8 T 细胞、B 细胞和中性粒细胞的减少, 而 Ly6cMrc1 和 Ly6cEar2 巨噬细胞的增加, 可能对 AR 向 CR 的进展有重要作用。

## 2. 人类肾纤维化过程中肌成纤维细胞的起源解码

## Decoding myofibroblast origins in human kidney fibrosis.

影响因子: 42.778 PMID: 33176333 期刊年卷: Nature 2021 01;589(7841) 综合性期刊一区 综合性期刊 Q1 1/64  
DOI: 10.1038/s41586-020-2941-1

作者列表: Kuppe C, Ibrahim MM, Kranz J, Zhang X, Ziegler S, Perales-Patón J, Jansen J, Reimer KC, Smith JR, Dobie R, Wilson-Kanamori JR, Halder M, Xu Y, Kabgani N, Kaesler N, Klaus M, Gernhold L, Puelles VG, Huber TB, Boor P, Menzel S, Hoogenboezem RM, Bindels EMJ, Steffens J, Floege J, Schneider RK, Saez-Rodriguez J, Henderson NC, Kramann R.



**研究目的:** 利用单细胞 RNA 测序探索人类肾纤维化过程中瘢痕形成细胞的起源

**样本信息:** 人肾脏组织

**测序策略:** 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq) + RNA-seq + ATAC-seq

**捕获细胞数:** 51,849 个

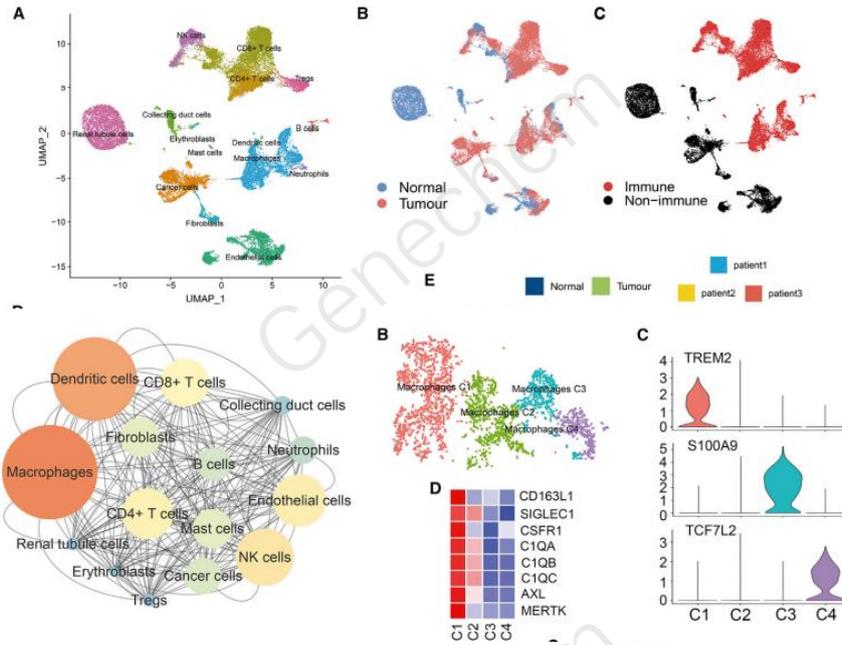
**结论:** 周细胞和成纤维细胞的不同亚群, 它们是人类肾脏纤维化过程中瘢痕形成肌成纤维细胞的主要细胞来源。结合小鼠的遗传命运追踪、时间历程单细胞 RNA 测序和 ATAC-seq 以及人类肾纤维化的空间转录组测序等方法揭示人类肾肌成纤维细胞及其前体的细胞起源和分化, 检测潜在的治疗靶点并确定 NKD2 是人类肾纤维化中肌成纤维细胞的特异性靶点。

### 3. 单细胞转录组分析揭示透明细胞肾细胞癌的瘤内异质性并导致不同的临床结果

#### Single-Cell Transcriptome Analysis Reveals Intratumoral Heterogeneity in ccRCC, which Results in Different Clinical Outcomes.

影响因子: 8.986 PMID: 32396851 期刊年卷: Mol Ther 2020 07 08;28(7) 医学一区 生物工程与应用微生物 Q1 10/161 DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.04.023

作者列表: Hu J, Chen Z, Bao L, Zhou L, Hou Y, Liu L, Xiong M, Zhang Y, Wang B, Tao Z, Chen K.



**研究目的:** 利用单细胞 RNA 测序解析透明细胞肾细胞癌(ccRCC)的异质性

**样本信息:** 人肾癌样本 (3 例患者的 12 份癌样本和 9 份肿瘤旁样本)

**测序策略:** 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

**捕获细胞数:** 24,550 个

**结论:** 确定了 15 种主要细胞类型以及来自肿瘤或非恶性组织的 39 个亚组细胞, 细胞衰竭是 ccRCC 组织免疫抑制特性的关键因素且与不良预后显著相关, 异常的代谢模式不仅发生在癌细胞中, 而且也发生在肿瘤浸润的基质细胞中。PD-1、LAG3、TIM-3 等免疫抑制检查点可作为 ccRCC 免疫治疗的潜在靶点。

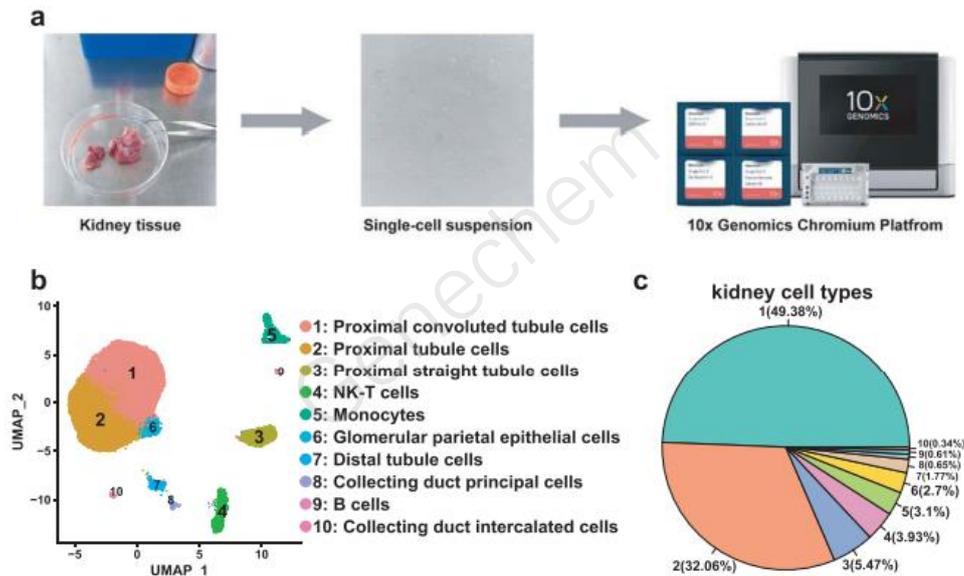
#### 4. 人类肾脏的单细胞 RNA 测序

##### Single-cell RNA sequencing of human kidney.

影响因子: 5.541 PMID: 31896769 期刊年卷: [Sci Data 2020 01 02;7\(1\)](#) 综合性期刊三区 综合性期刊 Q1 8/64

DOI: [10.1038/s41597-019-0351-8](#)

作者列表: [Liao J](#), [Yu Z](#), [Chen Y](#), [Bao M](#), [Zou C](#), [Zhang H](#), [Liu D](#), [Li T](#), [Zhang Q](#), [Li J](#), [Cheng J](#), [Mo Z](#)



**研究目的:** 利用单细胞 RNA 测序揭示人类肾脏的分类和转录组信息

**样本信息:** 人肾脏组织

**测序策略:** 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

**捕获细胞数:** 23,366 个

**结论:** 展示了 10 个正常人类肾细胞群, 其中 NK 细胞和 T 细胞中都有 cluster .4 高表达的标记基因。近端小管细胞(PT)含量极为丰富且可分为 3 个亚型, 收集管细胞分为 2 个亚型。描绘了人类肾细胞的转录组图, 为肾细胞生物学和肾脏疾病的研究提供了可靠的参考。

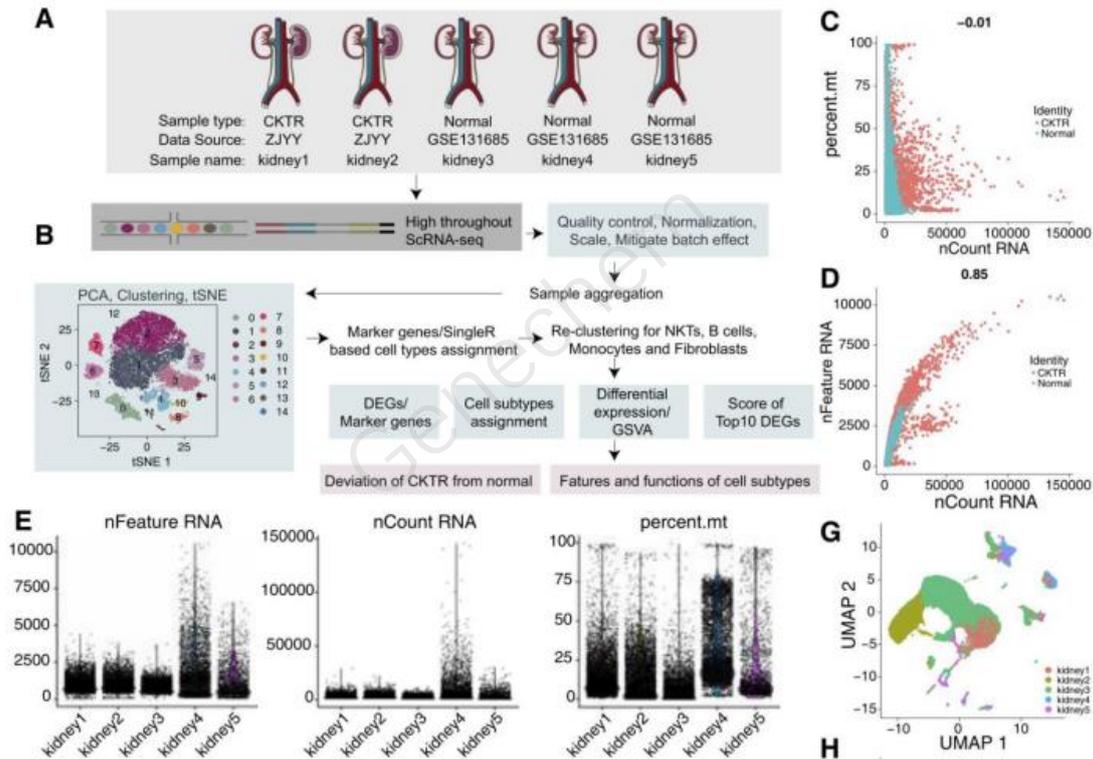
## 5. 单细胞分析揭示慢性移植排斥患者肾脏的免疫景观

### Single-cell analysis reveals immune landscape in kidneys of patients with chronic transplant rejection.

影响因子: 8.579 PMID: 32754283 期刊年卷: Theranostics 2020;10(19) 医学一区 医学: 研究与实验 Q1 8/133

DOI: 10.7150/thno.48201

作者列表: Liu Y, Hu J, Liu D, Zhou S, Liao J, Liao G, Yang S, Guo Z, Li Y, Li S, Chen H, Guo Y, Li M, Fan L, Li L, Lin A, Zhao M.



**研究目的：** 利用单细胞 RNA 测序探索慢性肾移植排斥反应肾脏细胞的状态形成

**样本信息：** 人类肾脏（3 个健康组+2 个慢性肾移植排斥反（CKTR）组）

**测序策略：** 10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

**捕获细胞数：** 27,197 个细胞

**结论：** 从三个健康的人类肾脏和两个慢性肾移植排斥反（CKTR）活检中鉴定到 15 种不同的细胞类型，包括主要免疫细胞、肾细胞和几种基质细胞。自然杀伤 T 细胞(NKT)分为 CD4+ T 细胞、CD8+ T 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞(ctl)、调节性 T 细胞(treg)和自然杀伤细胞(NKs)五个亚类。记忆 B 细胞分为两个亚型，代表反向免疫激活。单核细胞形成典型的 CD14+组和非典型的 CD16+组。在成纤维细胞中鉴定了一个新的表达胶原和细胞外基质成分的亚群——肌成纤维细胞(Myof)。CKTR 组的特点是免疫细胞和 Myof 数量增加，导致肾排斥反应和纤维化增加，且不同的亚型与 CKTR 中不同的功能相关。

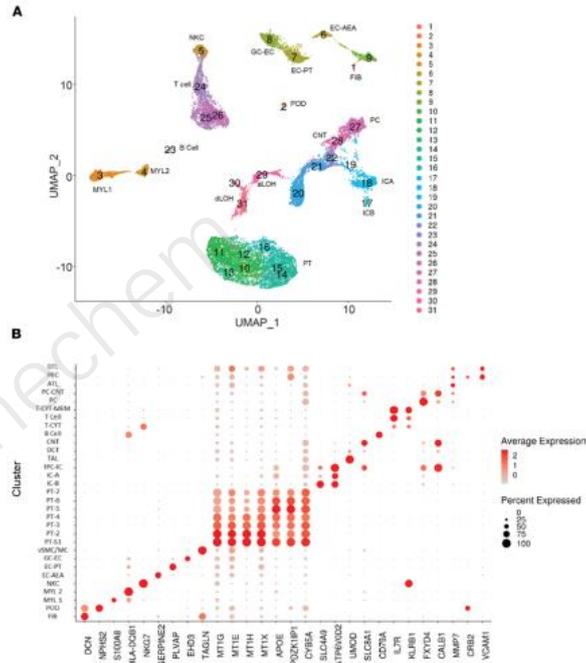
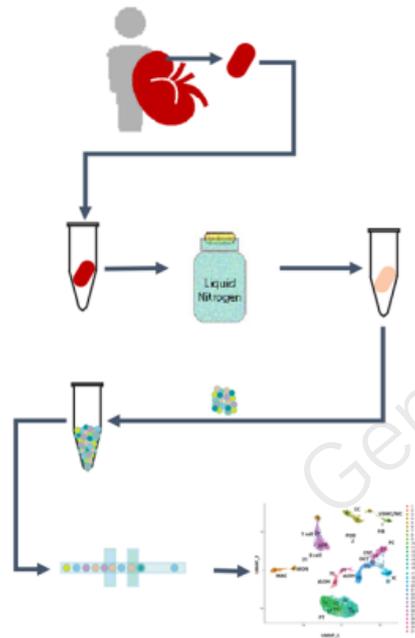
## 6. 单细胞转录组鉴定局灶节段性肾小球硬化症缓解的内皮生物标志物

### Single cell transcriptomics identifies focal segmental glomerulosclerosis remission endothelial biomarker.

影响因子: 6.205 PMID: 32107344 期刊年卷: JCI Insight 2020 03 26;5(6)

DOI: 10.1172/jci.insight.133267

作者列表: Menon R, Otto EA, Hoover P, Eddy S, Mariani L, Godfrey B, Berthier CC, Eichinger F, Subramanian L, Harder J, Ju W, Nair V, Larkina M, Naik AS, Luo J, Jain S, Sealfon R, Troyanskaya O, Hacohen N, Hodgjin JB, Kretzler M, Kpmp KPMP, Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE).



**研究目的:** 利用 KPMP 肾活检单细胞测序来确定肾小球疾病的分子亚型

**样本信息:** 成人肾脏组织

**测序策略:** 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

**捕获细胞数:** 22,268 个细胞

**结论:** 将 31 个细胞簇使用特定的细胞标记与肾脏和免疫细胞类型相关。以内皮细胞表型为重点, 采用电子和原位杂交方法将 3 个离散的内皮细胞簇分配到不同的肾血管床。在 NEPTUNE 和欧洲肾脏 cDNA 库 (ERCB) 队列研究中, 对 10 种不同肾小球疾病患者的活组织切片中定义肾小球内皮细胞(GEC)的转录物进行了评估, 局灶节段性肾小球硬化(FSGS)患者 GEC 得分最高。分子内皮特征提示有 2 个不同的 FSGS 患者亚群,  $\alpha$ -2 巨球蛋白(A2M)是内皮细胞表型的关键下游介质。肾小球 A2M 转录水平与较低的蛋白尿缓解率相关, 内皮功能与 FSGS 的长期预后相关联。

## 7. 利用表达的单核苷酸变异和单细胞 RNA 测序确定排斥性肾移植中的免疫细胞嵌合体

### Harnessing Expressed Single Nucleotide Variation and Single Cell RNA Sequencing To Define Immune Cell Chimerism in the Rejecting Kidney Transplant.

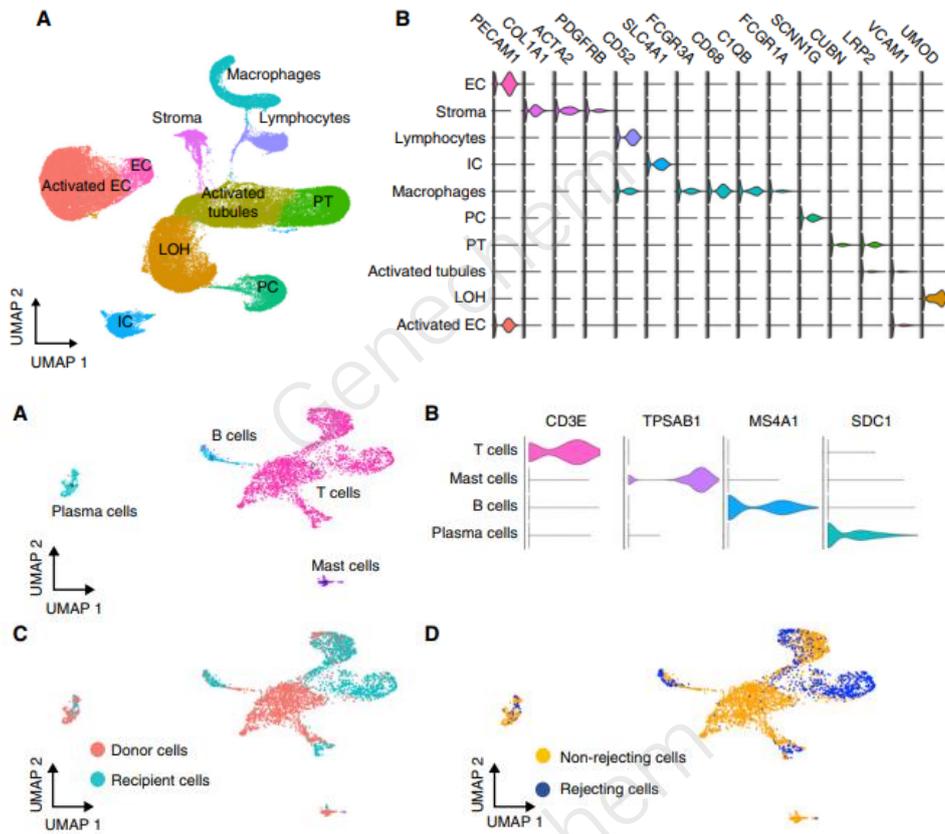
影响因子: 9.274

PMID: 32669324

期刊年卷: *J Am Soc Nephrol* 2020 09;31(9) 医学一区 泌尿学与肾脏学 Q1 3/76

DOI: 10.1681/ASN.2020030326

作者列表: Malone AF, Wu H, Fronick C, Fulton R, Gaut JP, Humphreys BD.



**研究目的：**利用单细胞 RNA 测序探索肾移植中供体白细胞是否持续存在或在排斥反应中发挥作用

**样本信息：**人肾移植活检组织

**测序策略：**10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

**捕获细胞数：**81,139 个细胞

**结论：**白细胞供体/受体比率随巨噬细胞的排斥状态和淋巴细胞移植后的时间而变化。受体巨噬细胞表现为炎症激活，而供体巨噬细胞表现为抗原呈递和补体信号转导。受体来源的 T 细胞表达与效应细胞表型一致的细胞毒性和促炎基因，而供体来源的 T 细胞则表现为静止状态，表达氧化磷酸化基因。排斥肾内供体和受体 T 细胞克隆均提示淋巴细胞聚集。供者来源的巨噬细胞和 T 细胞与受体相比具有不同的转录谱，而且供者巨噬细胞可以在移植后持续数年。

## 8. 人早期糖尿病肾病的单细胞转录组图

## The single-cell transcriptomic landscape of early human diabetic nephropathy.

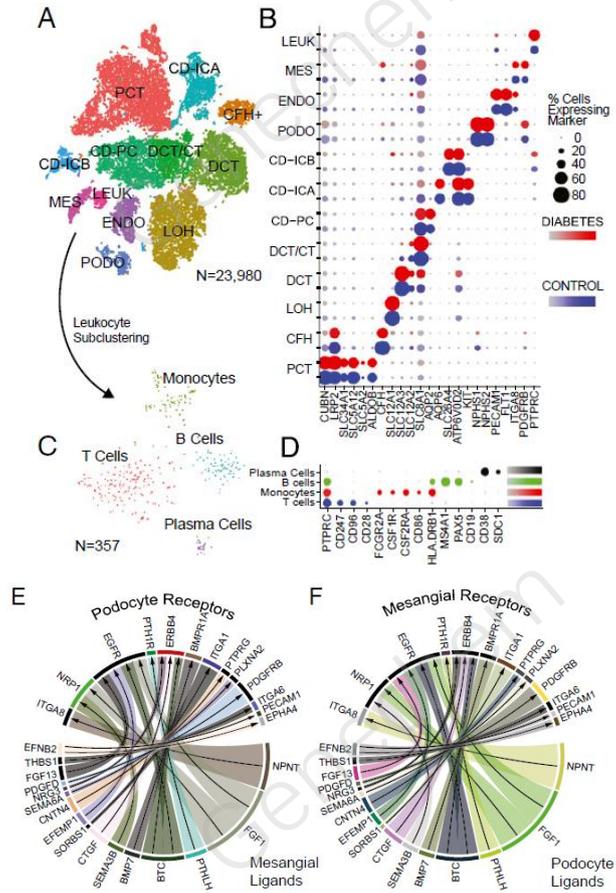
影响因子: 9.412

PMID: 31506348

期刊年卷: *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019 09 24;116(39) 综合性期刊二区 综合性期刊 Q1 5/64

DOI: 10.1073/pnas.1908706116

作者列表: Wilson PC, Wu H, Kirita Y, Uchimura K, Ledru N, Rennke HG, Welling PA, Waikar SS, Humphreys BD.



**研究目的:** 利用单细胞 RNA 测序探索糖尿病肾病肾小球和肾小管间质损伤伴随细胞特性

**样本信息:** 人糖尿病肾病肾组织 (冷冻保存)

**测序策略:** 10×平台, 单细胞核测序 (snRNA-seq)

**捕获细胞数:** 23,980 个细胞

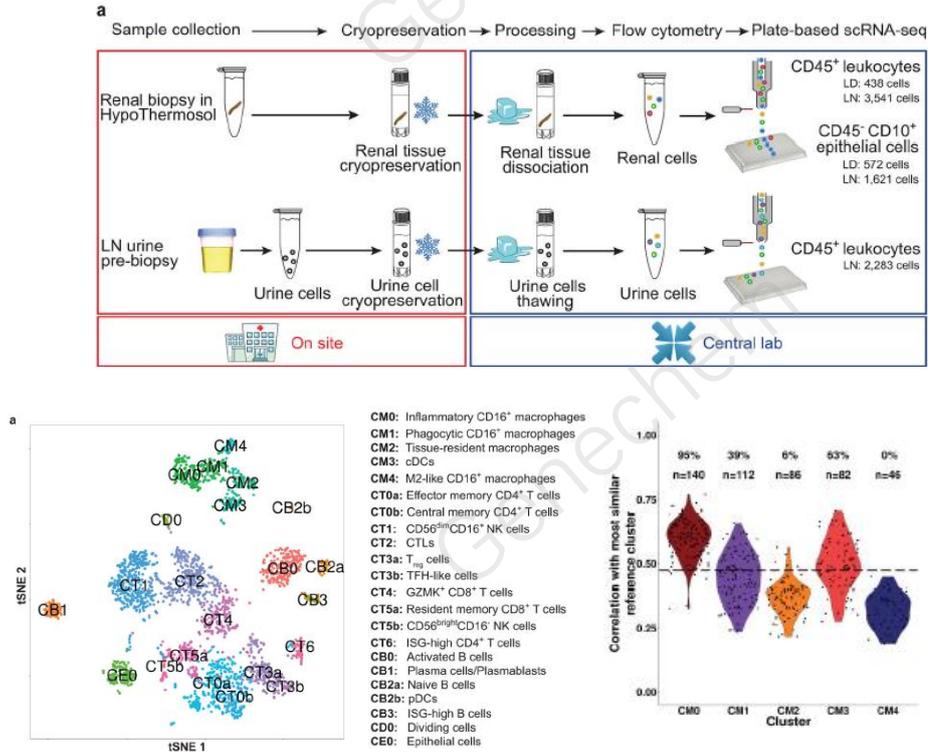
**结论:** 基因表达的细胞类型特异性变化对离子转运、血管生成和免疫细胞激活都很重要, 糖尿病患者的增厚上升肢、晚期远端曲小管和主细胞都采用了与钾分泌增加相一致的基因表达特征, 包括钠/钾离子-ATP 酶、盐皮质激素受体和表达的改变, 以及减少细胞外钙和镁的再吸收。在肾小球类型细胞、近曲小管、远曲小管和主细胞中识别出强烈的血管生成信号。钾分泌增加和血管生成信号通路预示了人糖尿病肾病的早期肾脏反应。

### 9. 狼疮肾炎患者肾脏的免疫细胞图

## The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis.

影响因子: 20.479 PMID: 31209404 期刊年卷: [Nat Immunol 2019 07;20\(7\)](#) 医学一区 免疫学 Q1 3/155  
DOI: [10.1038/s41590-019-0398-x](#)

作者列表: [Arazi A](#), [Rao DA](#), [Berthier CC](#), [Davidson A](#), [Liu Y](#), [Hoover PJ](#), [Chicoine A](#), [Eisenhaure TM](#), [Jonsson AH](#), [Li S](#), [Lieb DJ](#), [Zhang F](#), [Slowikowski K](#), [Browne EP](#), [Noma A](#), [Sutherby D](#), [Steelman S](#), [Smilek DE](#), [Tosta P](#), [Apruzzese W](#), [Massarotti E](#), [Dall'Era M](#), [Park M](#), [Kamen DL](#), [Furie RA](#), [Payan-Schober F](#), [Pendergraft WF](#), [McInnis EA](#), [Buyon JP](#), [Petri MA](#), [Putterman C](#), [Kalunian KC](#), [Woodle ES](#), [Lederer JA](#), [Hildeman DA](#), [Nusbaum C](#), [Raychaudhuri S](#), [Kretzler M](#), [Anolik JH](#), [Brenner MB](#), [Wofsy D](#), [Hacohen N](#), [Diamond B](#), [Accelerating Medicines Partnership in SLE network](#).



**研究目的:** 使用单细胞 RNA 测序分析狼疮性肾炎疾病的机制

**样本信息:** 肾脏样本 (来自狼疮性肾炎患者和健康对照者)

**测序策略:** 10×平台+CEL-Seq, 单细胞测序 (scRNA-seq)

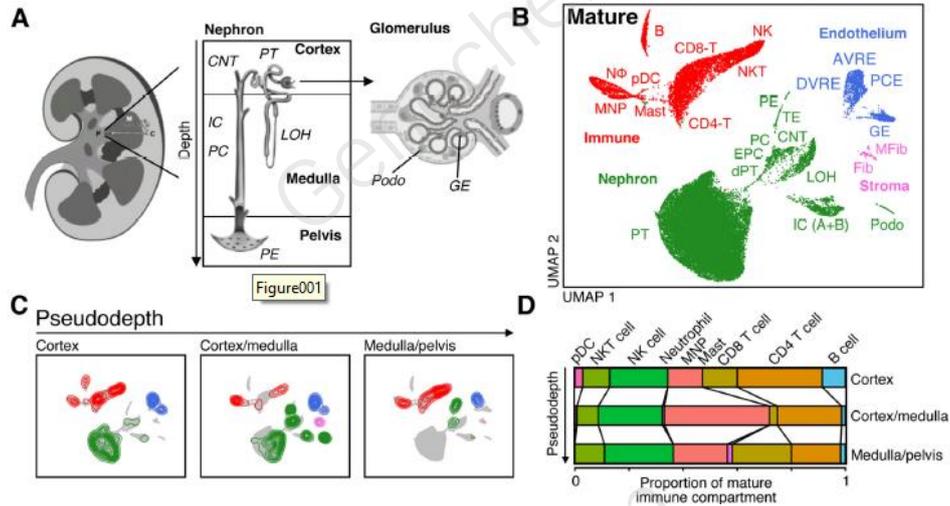
**捕获细胞数:** 9,200 个细胞

**结论:** 狼疮性肾炎患者肾脏中有 21 个活跃的白细胞亚群, 包括多种骨髓细胞、T 细胞、自然杀伤细胞和 B 细胞, 它们表现出促炎反应和炎症缓解反应。B 细胞局部激活的证据与年龄相关的 B 细胞特征和肾脏单核细胞分化的进展阶段相关。在大多数细胞中观察到明显的干扰素反应。两种趋化因子受体 CXCR4 和 CX3CR1 广泛表达, 尿液和肾脏中免疫细胞的基因表达高度相关, 表明尿液可以作为肾脏活组织检查的替代品。

### 10. 人类肾脏的时空免疫分区

## Spatiotemporal immune zonation of the human kidney.

影响因子: 41.845 PMID: 31604275  
 期刊年卷: Science 2019 09 27;365(6460) 综合性期刊一区 综合性期刊 Q1 2/64 DOI: 10.1126/science.aat5031  
 作者列表: Stewart BJ, Ferdinand JR, Young MD, Mitchell TJ, Loudon KW, Riding AM, Richoz N, Frazer GL, Staniforth JUL, Vieira Braga FA, Botting RA, Popescu DM, Vento-Tormo R, Stephenson E, Cagan A, Farndon SJ, Polanski K, Efremova M, Green K, Del Castillo Velasco-Herrera M, Guzzo C, Collord G, Mamanova L, Aho T, Armitage JN, Riddick ACP, Mushtaq J, Farrell S, Rampling D, Nicholson J, Filby A, Burge J, Lisgo S, Lindsay S, Bajenoff M, Warren AV, Stewart GD, Sebire N, Coleman N, Haniffa M, Teichmann SA, Behjati S, Clatworthy MR.



**研究目的:** 利用单细胞 RNA 测序探索人类肾脏的时空免疫拓扑结构

**样本信息:** 小鼠人类肾脏组织 (分别来自 14 个成人和 6 个胎儿)

**测序策略:** 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

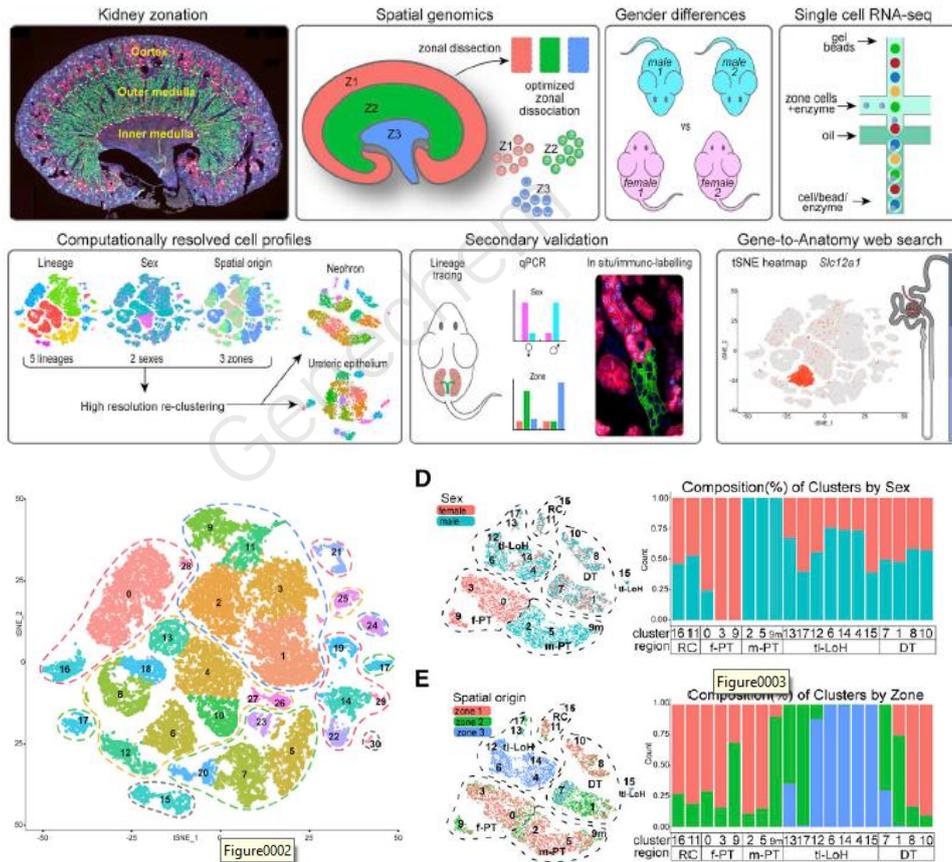
**捕获细胞数:** 40,268 个

**结论:** 在成熟 (而非胎儿) 肾脏的盆腔上皮中, 抗菌肽转录物明显存在。胎儿和成熟肾脏中均存在组织驻留的髓系和淋巴系免疫细胞网络, 胎儿出生后获得了促进感染防御能力的转录程序。上皮免疫串扰协调了抗菌巨噬细胞和中性粒细胞在肾脏最易受感染区域的定位。

## 11. 单细胞分析揭示了小鼠肾脏的性别、谱系和区域多样性

### Single-Cell Profiling Reveals Sex, Lineage, and Regional Diversity in the Mouse Kidney.

影响因子: 10.092 PMID: 31689386 期刊年卷: Dev Cell 2019 11 04;51(3) 生物一区 发育生物学 Q1 1/42  
 DOI: 10.1016/j.devcel.2019.10.005  
 作者列表: Ransick A, Lindström NO, Liu J, Zhu Q, Guo JJ, Alvarado GF, Kim AD, Black HG, Kim J, McMahon AP,



**研究目的:** 利用单细胞 RNA 测序加深对哺乳动物肾脏的了解

**样本信息:** 成年雄性和雌性小鼠肾脏

**测序策略:** 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

**捕获细胞数:** 31,265 个细胞

**结论:** 肾脏细胞具有多样性和显著的性别差异, 肾单位的不同组织和细胞组成取决于肾单位指定的时间, 以及谱系聚合, 在谱系聚合中, 肾单位和收集系统祖细胞群体指定了相邻的功能相关细胞类型。通过创建肾细胞网站 (<https://cello.shinyapps.io/kidneycellexplorer/>), 可以肾脏的解剖结构中查看基因-细胞关系。

## 12. 成人肾脏单核 RNA 测序的优势: 在纤维化中揭示罕见细胞类型和新细胞状态

### Advantages of Single-Nucleus over Single-Cell RNA Sequencing of Adult Kidney: Rare Cell Types and Novel Cell States Revealed in Fibrosis.

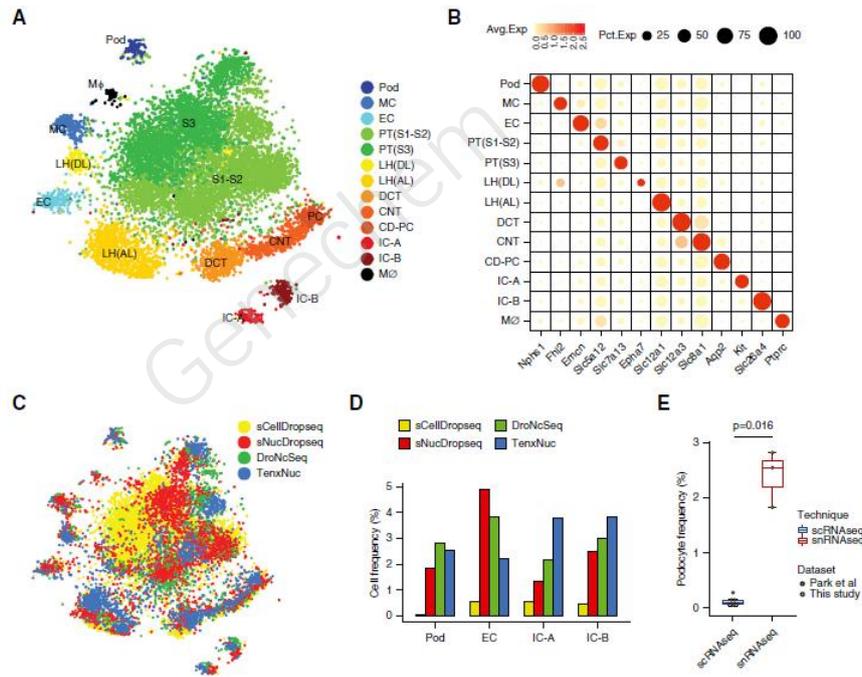
影响因子: 9.274

PMID: 30510133

期刊年卷: *J Am Soc Nephrol* 2019 01;30(1) 医学一区 泌尿学与肾脏学 Q1 3/76

DOI: 10.1681/ASN.2018090912

作者列表: Wu H, Kirita Y, Donnelly EL, Humphreys BD.



**研究目的:** 比较单细胞测序和单细胞核测序解析肾脏组织的区别

**样本信息:** 成年小鼠肾脏

**测序策略:** DropSeq 平台单细胞测序(scRNA-seq) + 10×平台, sNuc-DropSeq, DroNc-seq, 单细胞核测序 (snRNA-seq)

**捕获细胞数:** 14,382 个细胞

**结论:** snRNA-seq 捕获了在 scRNA-seq 数据集中未被代表的肾细胞类型的多样性, 包括肾小球足细胞、系膜细胞和内皮细胞, 且未检测到应激反应基因。snRNA-seq 在成年肾脏中的基因检测与 scRNA-seq 具有可比性, 且具有显著的优势, 包括降低解离偏差、与冷冻样本的相容性、消除解离诱导的转录应激反应, 同时, 在炎性纤维化肾脏中可检测出肾近端有罕见的肾小球旁细胞, 新的激活的近端小管和成纤维细胞状态。

### 13. 小鼠肾脏的单细胞转录组学揭示了肾脏疾病的潜在细胞靶点

#### Single-cell transcriptomics of the mouse kidney reveals potential cellular targets of kidney disease.

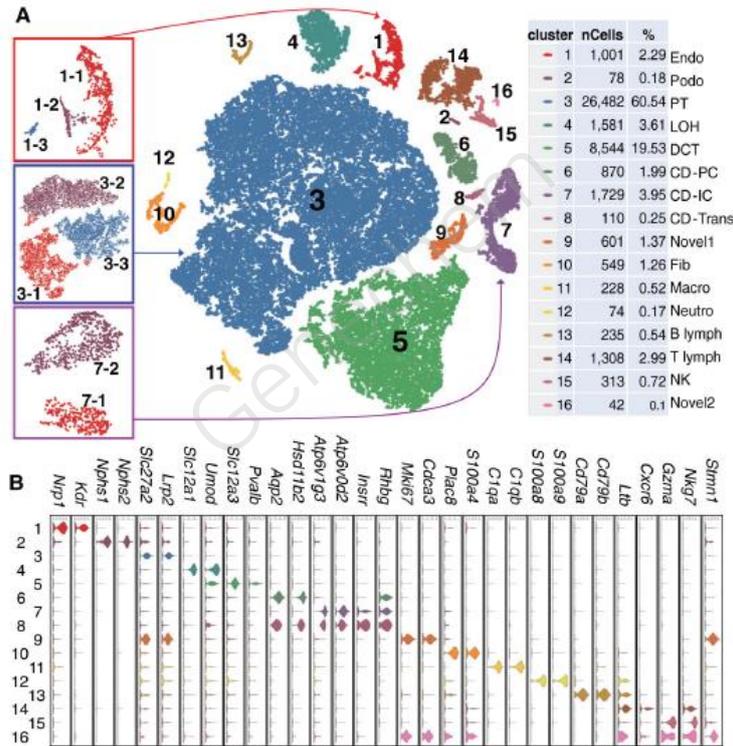
影响因子: 41.845

PMID: 29622724

期刊年卷: Science 2018 05 18;360(6390) 综合性期刊一区 综合性期刊 Q1 2/64

DOI: 10.1126/science.aar2131

作者列表: Park J, Shrestha B, Qiu C, Kondo A, Huang S, Werth M, Li M, Barasch J, Suszták K,



**研究目的：**利用单细胞 RNA 测序探索肾脏细胞类型的完整分子特征

**样本信息：**小鼠肾脏组织

**测序策略：**10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

**捕获细胞数：**57,979 个细胞

**结论：**由不同基因突变引起但具有相同表型的遗传性肾脏疾病起源于相同的分化细胞类型。成年小鼠肾脏的集合管通过一个新鉴定的过渡细胞产生一系列细胞类型。细胞轨迹分析和体内谱系追踪显示，夹层细胞和主细胞通过 Notch 信号通路进行转换。在小鼠和人类肾脏疾病中，这些转变向主要细胞命运转移，并与代谢性酸中毒有关。

#### 14. 人类肾脏的单细胞转录组揭示了肾脏肿瘤的细胞特性

##### Single-cell transcriptomes from human kidneys reveal the cellular identity of renal tumors.

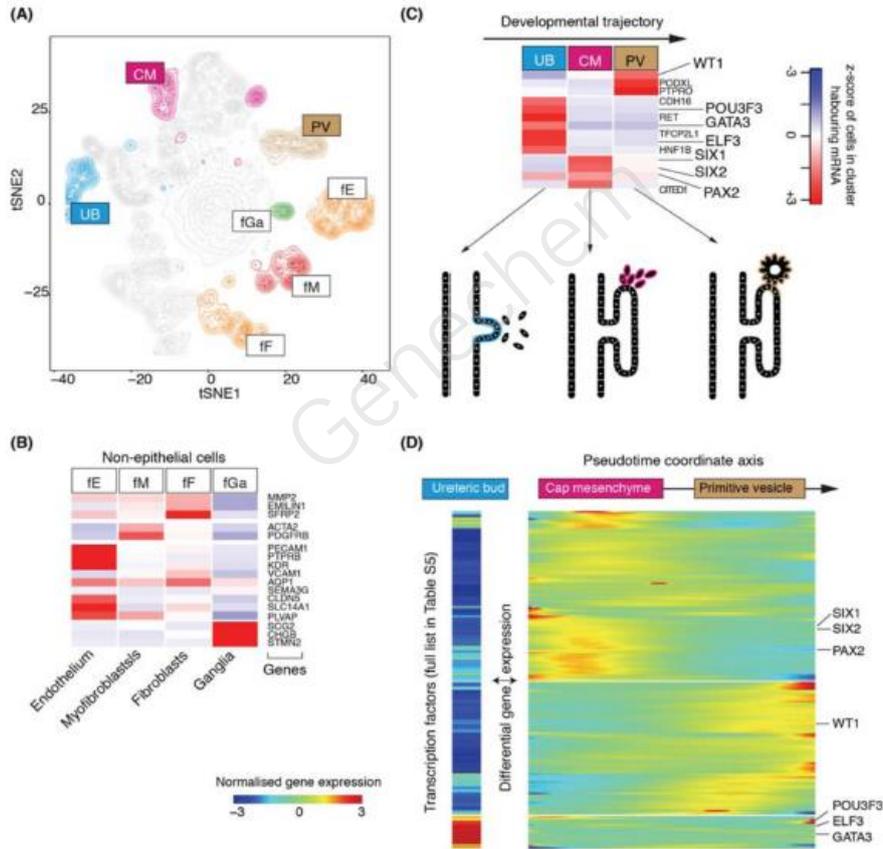
影响因子: 41.845

PMID: 30093597

期刊年卷: Science 2018 08 10;361(6402) 综合性期刊一区 综合性期刊 Q1 2/64

DOI: 10.1126/science.aat1699

作者列表: Young MD, Mitchell TJ, Vieira Braga FA, Tran MGB, Stewart BJ, Ferdinand JR, Collord G, Botting RA, Popescu DM, Loudon KW, Vento-Tormo R, Stephenson E, Cagan A, Farnon SJ, Del Castillo Velasco-Herrera M, Guzzo C, Richo N, Mamanova L, Aho T, Armitage JN, Riddick ACP, Mushtaq J, Farrell S, Rampling D, Nicholson J, Filby A, Burge J, Lisgo S, Maxwell PH, Lindsay S, Warren AY, Stewart GD, Sebire N, Coleman N, Haniffa M, Teichmann SA, Clatworthy M, Behjati S.



**研究目的：** 利用单细胞 RNA 测序探索肾脏肿瘤细胞的身份和肿瘤组织的多样性

**样本信息：** 正常和肿瘤肾脏组织（来自胎儿、儿童和成人肾脏）

**测序策略：** 10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

**捕获细胞数：** 72,501 个细胞

**结论：** 将儿童期肾母细胞瘤与特定的胎儿细胞类型相匹配，从而为肾母细胞瘤细胞是异常胎儿细胞的假设提供了证据。在成人肾细胞癌中，发现了一个与鲜为人知的近曲小管细胞亚型相匹配的典型癌症转录组。对肿瘤成分的分析确定了与癌症相关的正常细胞，并描绘了一个复杂的血管内皮生长因子（VEGF）信号通路，揭示了人类肾脏肿瘤的精确定细胞特征和成分。