

胃单细胞测序文献专题

TDD

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤，世界卫生组织资料显示，胃癌是全球第三致命的癌症。胃癌的扩散转移可引起腹水、肝肿大，随着肺、脑、心等器官的转移而出现一系列相应症状。胃癌是一种高异质性肿瘤，其异质性不仅体现在不同种族、地域及人群中，在同一个体中也存在。在胃癌发生发展的过程中，由于基因的不稳定性及肿瘤微环境的差异，可形成生物学行为完全不同的子细胞群体，这些细胞群增殖速度、侵袭转移能力等可存在差异，对于药物敏感性也不尽相同，严重影响患者预后。此外，胃癌的异质性也可表现在原发灶与转移灶、原发灶与复发灶之间。研究胃癌发生发展的分子机制对于改善胃癌患者预后具有重要意义。

本文对部分将单细胞测序技术应用于探索胃癌成纤维细胞微环境特征、药物对晚期胃癌肿瘤微环境的影响、胃腺癌瘤内异质性、免疫细胞在胃癌肿瘤微环境中的作用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：

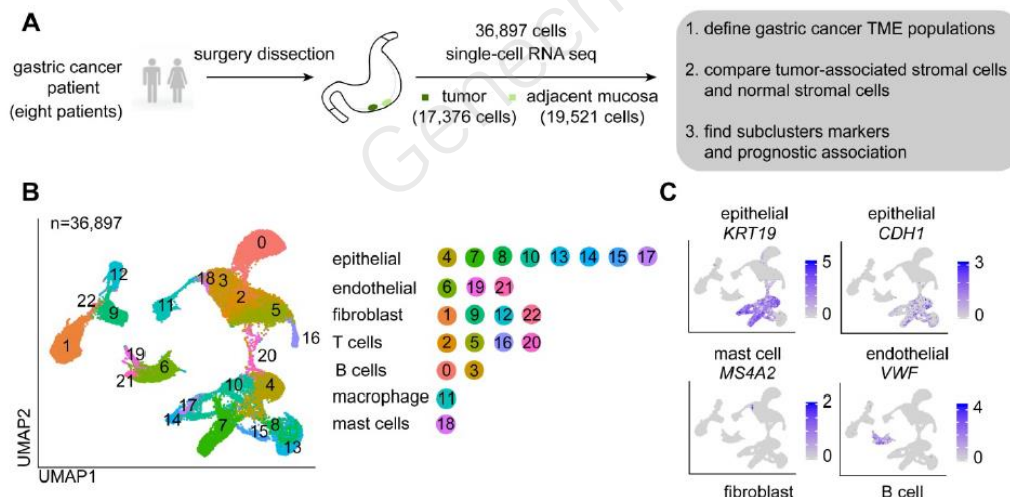
1. 单细胞 RNA 测序表明胃癌患者的侵袭性癌相关成纤维细胞亚群与不良临床预后相关

Single-cell RNA sequencing reveals a pro-invasive cancer-associated fibroblast subgroup associated with poor clinical outcomes in patients with gastric cancer.

影响因子: 8.579 PMID: 34976204 期刊年卷: *Theranostics* 2022;12(2) 医学一区 医学: 研究与实验 Q1 8/133

DOI: 10.7150/thno.60540

作者列表: [Li X](#), [Sun Z](#), [Peng G](#), [Xiao Y](#), [Guo J](#), [Wu B](#), [Li X](#), [Zhou W](#), [Li J](#), [Li Z](#), [Bai C](#), [Zhao L](#), [Han Q](#), [Zhao RC](#), [Wang X](#).



研究目的: 利用单细胞 RNA 测序探索癌症相关成纤维细胞在胃癌肿瘤微环境中的特征

样本信息: 人胃癌患者的胃癌和邻近粘膜样本

测序策略: 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

捕获细胞数: 36,897 个 (17,376 个胃癌细胞+19,521 个粘膜细胞)

结论: 胃癌(GC)肿瘤上皮细胞表现出明显的瘤内和瘤间变异, 而癌症相关成纤维细胞(CAFs)主要表现为瘤内变异。在 GC 中确定了四个具有不同性质的 CAF 子集, 与邻近粘膜的 CAF 具有相似的特性, 但也表现出增强的肿瘤活性。此外, 两个 CAF 亚群, 炎症性 CAFs (iCAF) 和细胞外基质 CAFs (eCAF), 在 GC 肿瘤微环境中与邻近的免疫细胞亚群有细胞通讯。iCAF 通过分泌白介素(IL)-6 和 C-X-C 基序趋化因子配体 12 (CXCL12)与 T 细胞相互作用, 而 eCAF 通过表达 periostin (POSTN)与 M2 巨噬细胞相关。eCAF 作为一种侵袭性 CAF 亚群, 降低了胃癌患者的总生存时间。iCAF 和 eCAF 不仅表现出增强的侵袭活性, 还能动员周围免疫细胞构建有利于肿瘤的微环境。

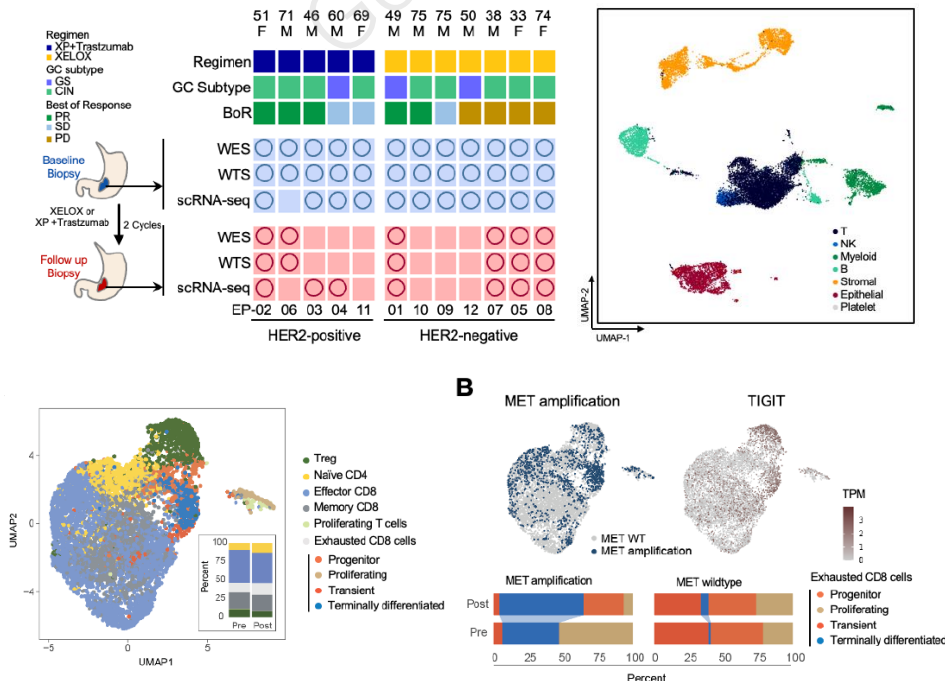
2. 晚期胃癌早期肿瘤免疫微环境重塑及对一线氟嘧啶和铂类化疗的反应

Early Tumor-Immune Microenvironmental Remodeling and Response to Frontline Fluoropyrimidine and Platinum Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer.

影响因子: 29.497 PMID: 34933901 期刊年卷: *Cancer Discov* 2021 Dec 21; 医学一区 肿瘤学 Q1 6/223

DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0888

作者列表: Kim R, An M, Lee H, Mehta A, Heo Y, Kim KM, Lee SY, Moon J, Kim ST, Min BH, Kim TJ, Rha SY, Kang WK, Park WY, Klemperer SJ, Lee J.



研究目的: 利用单细胞 RNA 测序探索氟嘧啶加铂制剂对晚期胃癌肿瘤微环境的影响

样本信息: 人晚期胃癌患者 (氟嘧啶加铂制剂处理/对照)

测序策略: 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

捕获细胞数: 18,911 个

结论: 胃癌患者对化疗介质 (CTX) 的反应与治疗期间的肿瘤微环境重塑相关, 包括 NK 细胞招募、肿瘤相关巨噬细胞减少、M1-巨噬细胞复极化和效应 T 细胞浸润增加。在 CTX 无应答者中, 我们观察到低/缺失的 PD-L1 表达或调节, 治疗后 WNT 信号通路增加, B 细胞浸润和表达 LAG-3 的 T 细胞与树突状细胞的外移相结合。在治疗早期抽样中没有观察到显著的基因组变化。

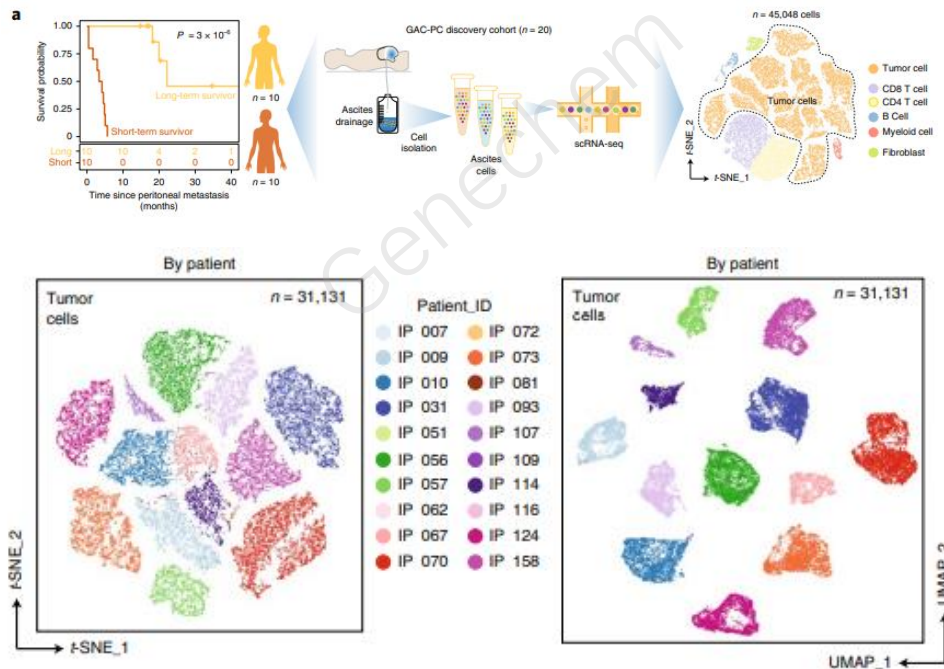
3. 单细胞解离探索转移性胃腺癌的瘤内异质性和谱系多样性

Single-cell dissection of intratumoral heterogeneity and lineage diversity in metastatic gastric adenocarcinoma.

影响因子: 36.13 PMID: 33398161 期刊年卷: [Nat Med 2021 01;27\(1\)](#) 医学一区 细胞生物学 Q1 2/190

DOI: [10.1038/s41591-020-1125-8](#)

作者列表: [Wang R](#), [Dang M](#), [Harada K](#), [Han G](#), [Wang F](#), [Pool Pizzi M](#), [Zhao M](#), [Tatlonghari G](#), [Zhang S](#), [Hao D](#), [Lu Y](#), [Zhao S](#), [Badgwell BD](#), [Blum Murphy M](#), [Shanbhag N](#), [Estrella JS](#), [Roy-Chowdhuri S](#), [Abdelhakeem AAF](#), [Wang Y](#), [Peng G](#), [Hanash S](#), [Calin GA](#), [Song X](#), [Chu Y](#), [Zhang J](#), [Li M](#), [Chen K](#), [Lazar AJ](#), [Futreal A](#), [Song S](#), [Ajani JA](#), [Wang L](#).



研究目的: 利用单细胞 RNA 测序探索转移性胃腺癌的瘤内异质性和谱系多样性

样本信息: 人胃癌患者的腹膜癌扩散组织

测序策略: 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

捕获细胞数: 45,048 个

结论: 对 15 例胃腺癌(GAC)患者的腹膜癌扩散(PC)进行了单细胞转录组分析, 揭示了 PC 标本中肿瘤细胞谱系/状态组成的多样性, 并将其定义为瘤内异质性 (ITH) 的关键贡献者。ITH 的单细胞分析将 PC 标本分为两个亚型, 预后独立于临床变量, 并在多个大规模 GAC 队列中导出和验证了 12 个基因的预后特征。预后特征可能是 GAC 癌变和进展的基础, 并可用于患者分层。

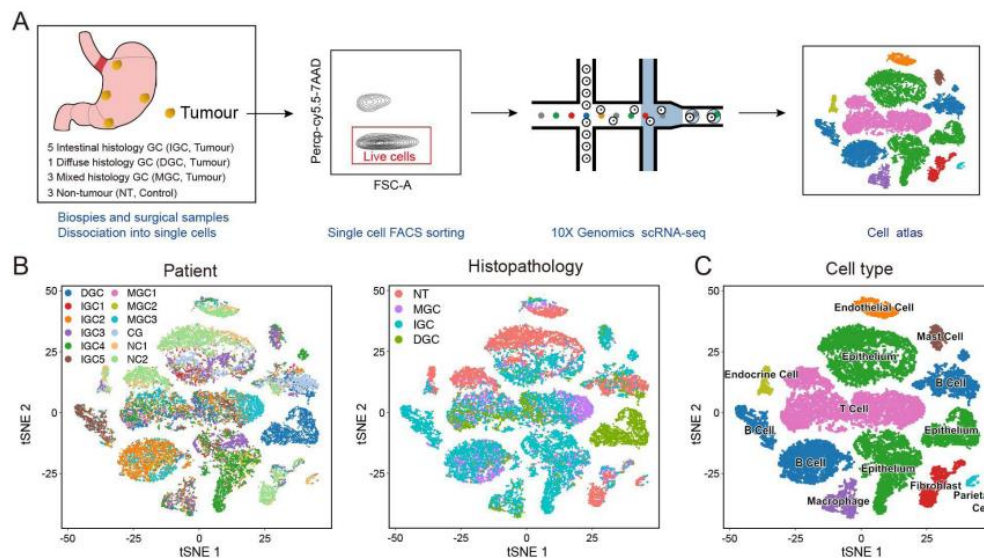
4. 单细胞 RNA 测序分析原发性胃腺癌的转录异质性

Dissecting transcriptional heterogeneity in primary gastric adenocarcinoma by single cell RNA sequencing.

影响因子: 19.819 PMID: 32532891 期刊年卷: Gut 2021 Mar;70(3) 医学一区 胃肠肝病学 Q1 3/80

DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320368

作者列表: Zhang M, Hu S, Min M, Ni Y, Lu Z, Sun X, Wu J, Liu B, Ying X, Liu Y.



研究目的: 利用单细胞 RNA 测序分析原发性胃腺癌的转录异质性

样本信息: 人胃癌组织 (9 个肿瘤+3 个非肿瘤样本)

测序策略: 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

捕获细胞数: 27,677 个

结论: 鉴定出 5 个具有不同表达谱的细胞亚群, 一组与分化相关的基因显示肿瘤内部和肿瘤之间分化程度的高度多样性, 胃癌 (GA) 分化程度低预示预后不良。3 个亚组表现出不同的分化程度, 与 Lauren 亚型的组织病理学特征吻合较好。另外 2 个亚组显示出独特的转录特征。一个表达主细胞标记物和 Wnt/ β -catenin 信号通路激活的亚组, 与前面描述的实体底腺型 GA 一致; 另一亚组特异性表达与 EB 病毒感染相关的免疫相关特征基因(如主要组织相

容性复合体 II 类)。

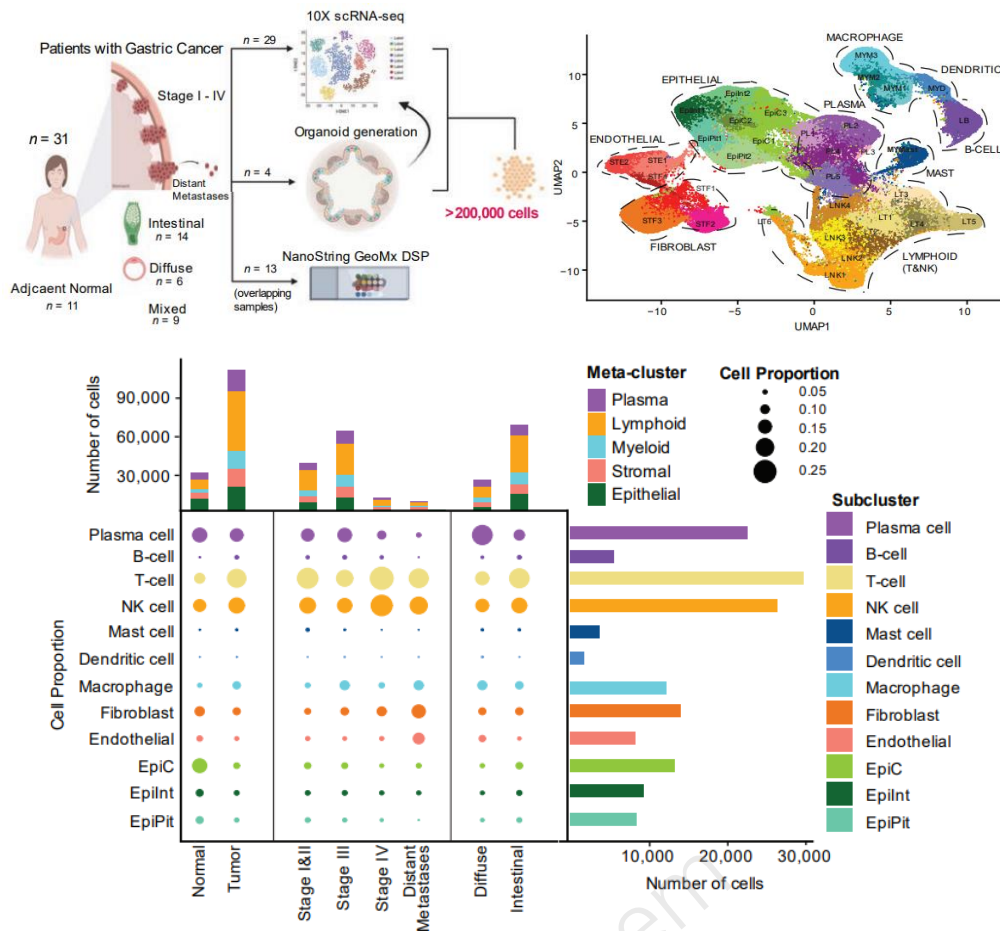
5. 胃癌谱系状态、肿瘤微环境和亚型特异性表达程序的单细胞图谱

Single-cell atlas of lineage states, tumor microenvironment and subtype-specific expression programs in gastric cancer.

影响因子: 29.497 PMID: 34642171 期刊年卷: *Cancer Discov* 2021 Oct 12; 医学一区 肿瘤学 Q1 6/223

DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0683

作者列表: [Kumar V](#), [Ramnarayanan K](#), [Sundar B](#), [Padmanabhan N](#), [Srivastava S](#), [Koiwa M](#), [Yasuda T](#), [Koh V](#), [Huang KK](#), [Tay ST](#), [Ho SWI](#), [Tan ALK](#), [Ishimoto T](#), [Kim G](#), [Shabbir A](#), [Chen Q](#), [Bijan Z](#), [Xu S](#), [Lam KP](#), [Lum HYJ](#), [Teh M](#), [Yong WP](#), [So JB](#), [Tan P](#).



研究目的: 利用单细胞 RNA 测序分析不同阶段胃癌细胞的谱系状态

样本信息: 人胃癌肿瘤样本 (来自于 31 名处于不同阶段的胃癌患者)

测序策略: 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

捕获细胞数: >200,000 个

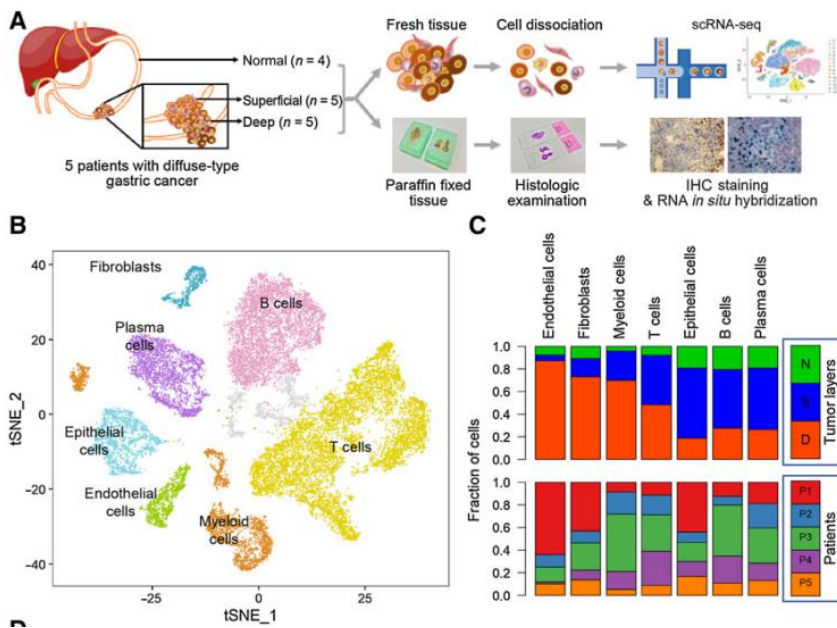
结论: 鉴定了 34 种不同的细胞谱系状态, 包括新的罕见细胞群。弥漫性肿瘤中与上皮驻留 KLF2 相关的浆细胞比例增加, 以及癌相关成纤维细胞亚群的分期累积, 以高 INHBA 和 FAP 共表达为标志。在患者来源的类器官(PDOs)和原发肿瘤之间的单细胞比较突出了细胞系间

和细胞系内的相似性和差异性，并将 PDOs 的分子边界作为实验模型进行了界定。研究结果为不同胃癌亚型患者内和患者间谱系状态提供了高分辨率分子资源。

6. 基于肿瘤侵袭的弥漫性胃癌肿瘤微环境空间差异重编程研究

Spatially distinct reprogramming of the tumor microenvironment based on tumor invasion in diffuse-type gastric cancers.

影响因子: 8.911 PMID: 34385296 期刊年卷: Clin Cancer Res 2021 Aug 12;
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0792
作者列表: Jeong HY, Ham IH, Lee SH, Ryu D, Son SY, Han SU, Kim TM, Hur H.



研究目的: 利用单细胞 RNA 测序探索弥漫性胃癌中与癌症侵袭性相关的细胞成分和分子特征

样本信息: 人弥漫性胃癌患者胃体（浅表层和深层浸润癌组织）

测序策略: 10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

捕获细胞数: 23,060 个

结论: 在弥漫性胃癌样本中鉴定出 7 种主要细胞类型，成纤维细胞、内皮细胞和髓系细胞被归类为在深层富集。癌组织浅层到深层的转变与炎症内皮细胞和成纤维细胞的富集有关，免疫组化和双重 ISH 显示了主要细胞类型和表达 CCL2 的内皮细胞和成纤维细胞的分布，提示了肿瘤的侵袭。沿浅层至深层轴的 CCL2 水平升高表明在弥漫的深层侵袭层中，免疫抑制免疫细胞亚型可能有助于肿瘤细胞的侵袭性。对公共数据集的分析揭示了间质细胞特异性基因的高水平共表达，以及 CCL2 与胃癌患者的不良生存结果相关。

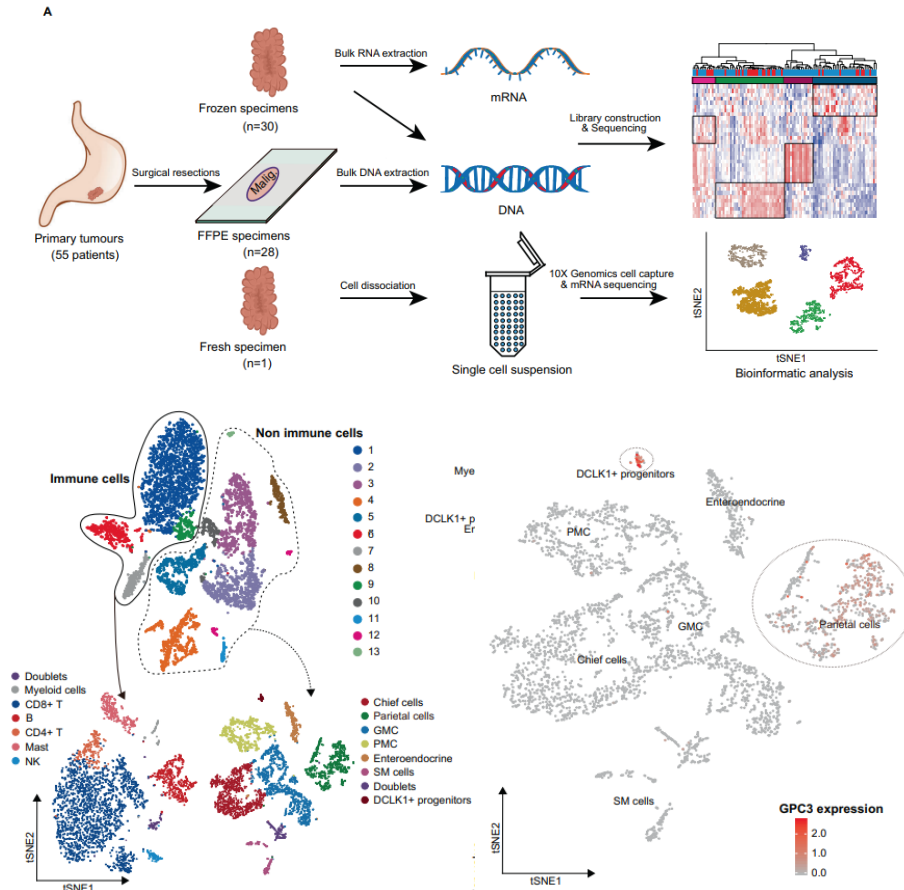
7. 胃肝样腺癌的基因组和转录组分析

Genomic and transcriptomic profiling of hepatoid adenocarcinoma of the stomach.

影响因子: 7.971 PMID: 34326469 期刊年卷: *Oncogene* 2021 Jul 30; 医学一区 生化与分子生物学 Q1 33/293

DOI: 10.1038/s41388-021-01976-2

作者列表: Liu Z, Wang A, Pu Y, Li Z, Xue R, Zhang C, Xiang X, E JY, Bu Z, Bai F, Ji J,



研究目的: 利用单细胞 RNA 测序探索胃肝样腺癌 (HAS) 的分子特征

样本信息: HAS 患者的肿瘤

测序策略: 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

捕获细胞数: 6,982 个

结论: 同一种 HAS 肿瘤的腺癌成分和肝细胞样成分是单克隆起源的, 而 HAS 很可能起源于多能前体细胞。与传统胃癌相比, HAS 具有较高的干性和高甲硫氨酸循环活性。甲硫氨酸循环中的两个基因 MAT2A 和 AHCY 是 HAS 治疗的潜在靶点。

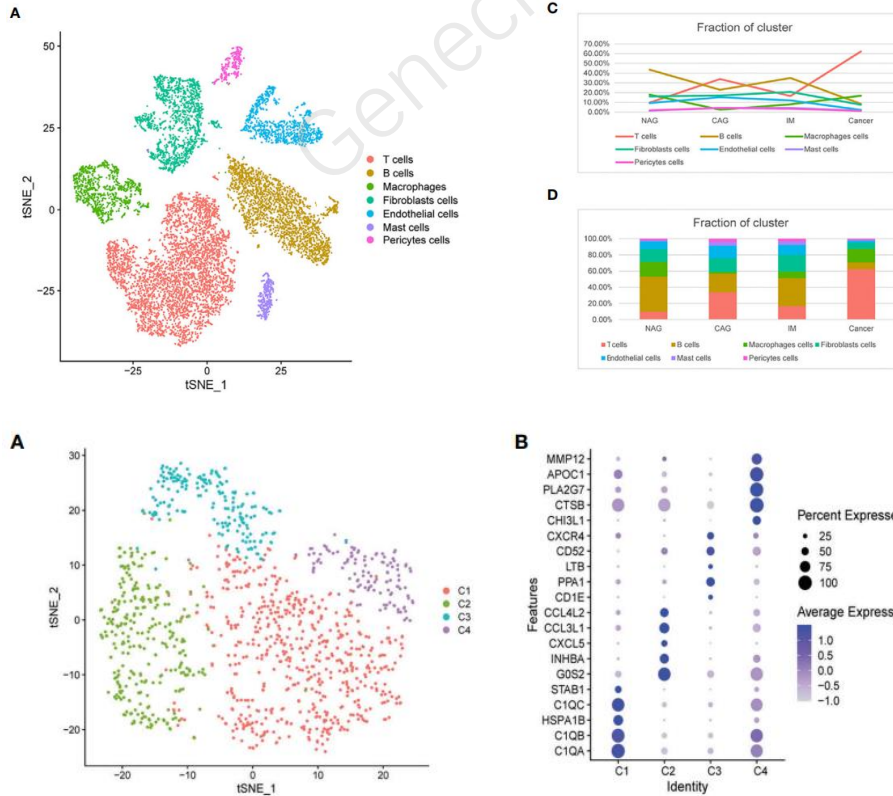
8. 利用单细胞 RNA 测序描绘胃癌发展过程中不同组织微环境细胞的动态转录组图

A Dynamic Transcriptome Map of Different Tissue Microenvironment Cells Identified During Gastric Cancer Development Using Single-Cell RNA Sequencing.

影响因子: 5.085 PMID: 34745098 期刊年卷: *Front Immunol* 2021;12 医学二区 免疫学 Q1 30/155

DOI: 10.3389/fimmu.2021.728169

作者列表: Yin H, Guo R, Zhang H, Liu S, Gong Y, Yuan Y,



研究目的: 利用单细胞 RNA 测序描绘胃癌发展过程中不同组织微环境的细胞动态

样本信息: 不同疾病阶段患者的胃组织 (非萎缩性胃炎/慢性萎缩性胃炎/肠化生/胃癌)

测序策略: 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

捕获细胞数: 66,063 个

结论: 在不同疾病阶段, 一组与肿瘤微环境 (TME) 细胞致癌进化相关的关键过渡标记物表现出动态致癌轨迹。其中, 巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞对上皮细胞有相当大的影响, 可能是促进胃癌发生发展的关键 TME 因子。在胃癌中, 不同 TME 细胞类型在肿瘤形成过程中的表型趋同。

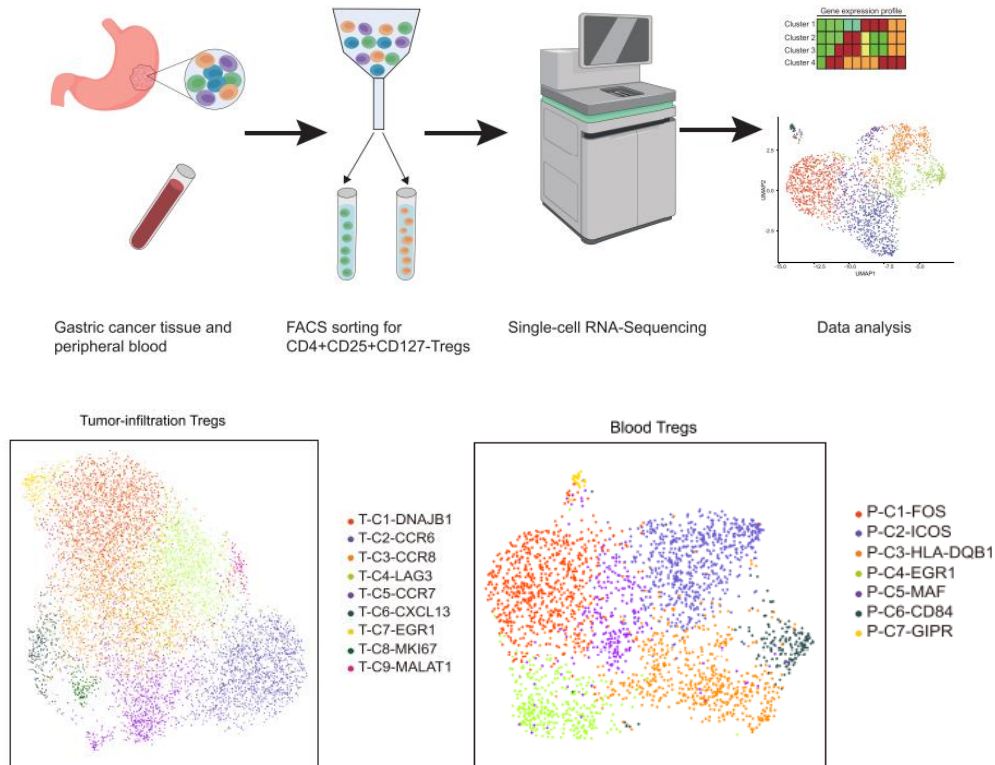
9. 调节性 T 细胞中 TNF- α /TNFR2 对胃癌微环境及进展的影响

The effects of TNF- α /TNFR2 in regulatory T cells on the microenvironment and progression of gastric cancer.

影响因子: 5.145 PMID: 34766338 期刊年卷: *Int J Cancer* 2021 Nov 11; 医学一区 肿瘤学 Q1 23/223

DOI: 10.1002/ijc.33873

作者列表: Qu Y, Wang X, Bai S, Niu L, Zhao G, Yao Y, Li B, Li H,



研究目的： 利用单细胞 RNA 测序探讨 TNFR2 Treg 在胃癌微环境及进展中的特征和作用

样本信息： 人胃癌肿瘤样本和配对外周血中的 T 细胞

测序策略： BD 平台，单细胞测序（scRNA-seq）

捕获细胞数： 9,592 个

结论： 胃癌肿瘤浸润性 Treg 细胞中 TNFR2 水平较高。TNF- α /TNFR2 信号通路被激活，伴随共刺激分子的上调。与血液中的 Treg 不同，肿瘤浸润的 Treg 以激活状态和效应状态存在。除了表达 TNFR2、4-1BB、OX40 和 GITR 等共刺激分子外，肿瘤浸润性 Treg 还表现为高水平表达免疫检查点(如 CTLA-4 和 TIGIT)和趋化因子(如 CCR6)。TNFR2 Treg 浸润水平是胃癌预后的标志和独立危险因素。TNF- α /TNFR2 通路的激活促进了 Treg 的免疫抑制表型和功能。

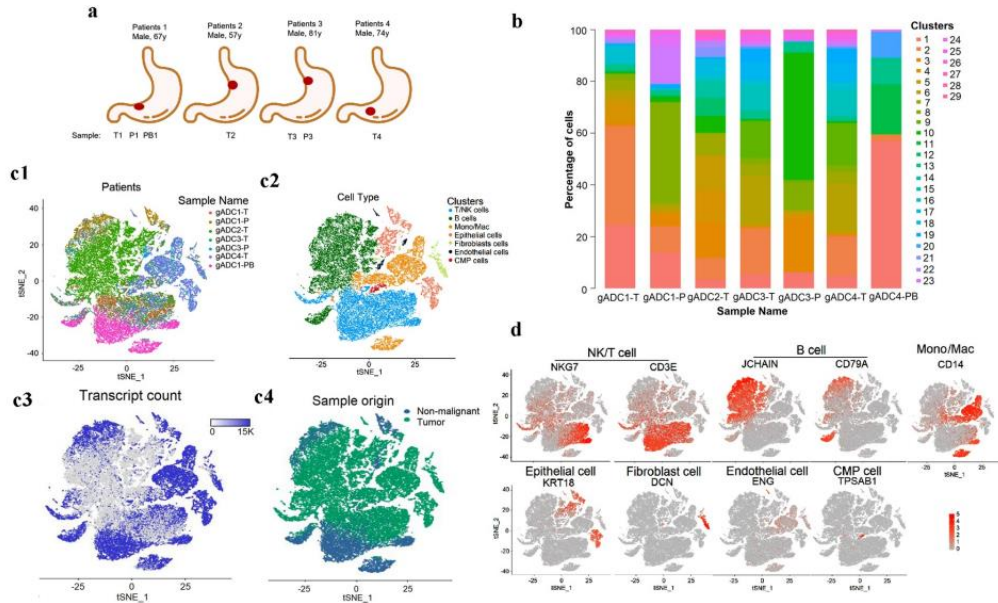
10. 胃腺癌 TME 中浸润 B 细胞和三级淋巴结构的单细胞谱

Single-cell profiling of infiltrating B cells and tertiary lymphoid structures in the TME of gastric adenocarcinomas.

影响因子: 5.869 PMID: 34513317 期刊年卷: *Oncoimmunology* 2021;10(1) 医学一区 免疫学 Q1 31/155

DOI: [10.1080/2162402X.2021.1969767](https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.1969767)

作者列表: [Jia L.](#), [Wang T.](#), [Zhao Y.](#), [Zhang S.](#), [Ba T.](#), [Kuai X.](#), [Wang B.](#), [Zhang N.](#), [Zhao W.](#), [Yang Z.](#), [Qiao H.](#)



研究目的： 利用单细胞 RNA 测序描绘胃腺癌肿瘤微环境（TME）中免疫细胞的特性

样本信息： 人胃腺癌组织& PBMC

测序策略： 10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

捕获细胞数： 49,765 个

结论： 对 B 细胞的综合分析表明，胃腺癌（gADC）组织中检测到大量黏膜相关淋巴组织 (MALT)-B 细胞，具有成熟的三级淋巴结构(mTLSs)，外周血标本中几乎没有 MALT-B 细胞。此外，MALT-B 细胞是一类 IgA 浆细胞，具有补充通路激活相关基因高表达的特征。其次，自然杀伤 T 细胞主要存在于伴 mTLSs 的 gADC 组织中。mTLSs 可在组织中富集更多类型的免疫细胞，且 mTLSs 密度高于正常 TLSs。

11. 单细胞转录分析确定了胃炎症和化生进程的谱系特异性上皮反应

Single-Cell Transcriptional Analyses Identify Lineage-Specific Epithelial Responses to Inflammation and Metaplastic Development in the Gastric Corpus.

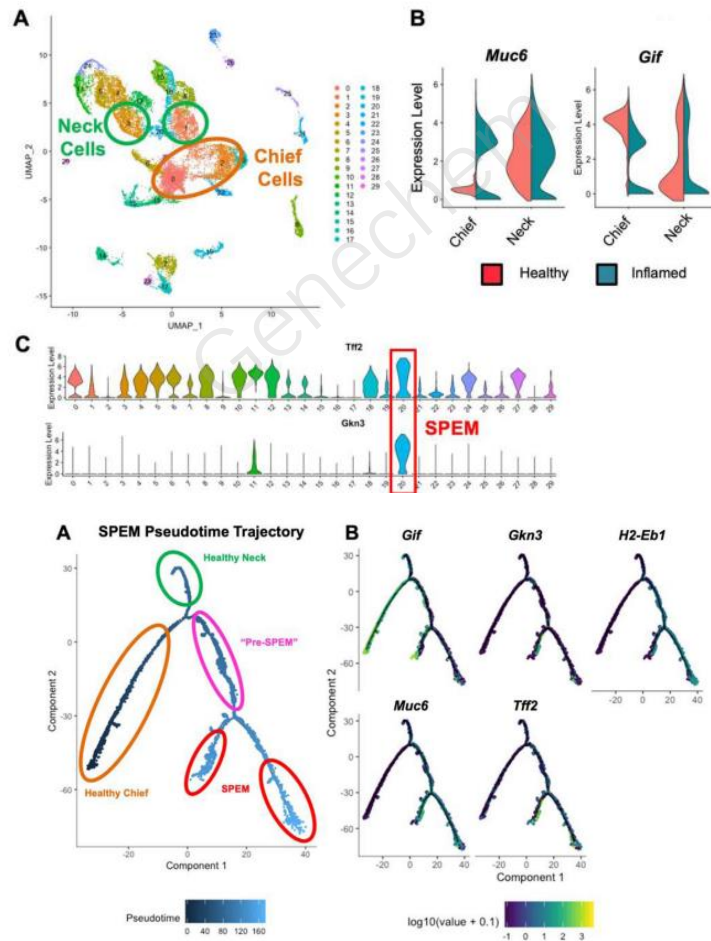
影响因子: 17.373

PMID: 32835664

期刊年卷: *Gastroenterology* 2020 12;159(6) 医学一区 胃肠肝病学 Q1 1/80

DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.027

作者列表: Bockerstett KA, Lewis SA, Noto CN, Ford EL, Saenz JB, Jackson NM, Ahn TH, Mills JC, DiPaolo RJ,



研究目的： 利用单细胞 RNA 分析慢性胃炎胃上皮细胞在胃化生过程的转录程序

样本信息： 小鼠胃体（健康 BALB/c 小鼠和 TxA23 小鼠（胃慢性炎症伴化生））

测序策略： 10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

捕获细胞数： >18,000 个

结论： 胃因子 3（Gkn3）mRNA 是小鼠胃体化生（表达解痉多肽的化生，SPEM）的特异性标记物。尽管来自健康胃的粘液颈部细胞和主细胞各自具有不同的转录组，但在慢性炎症胃中，主细胞和粘液颈部细胞是可塑性的，并汇合为化生前细胞类型，进而发展为化生。

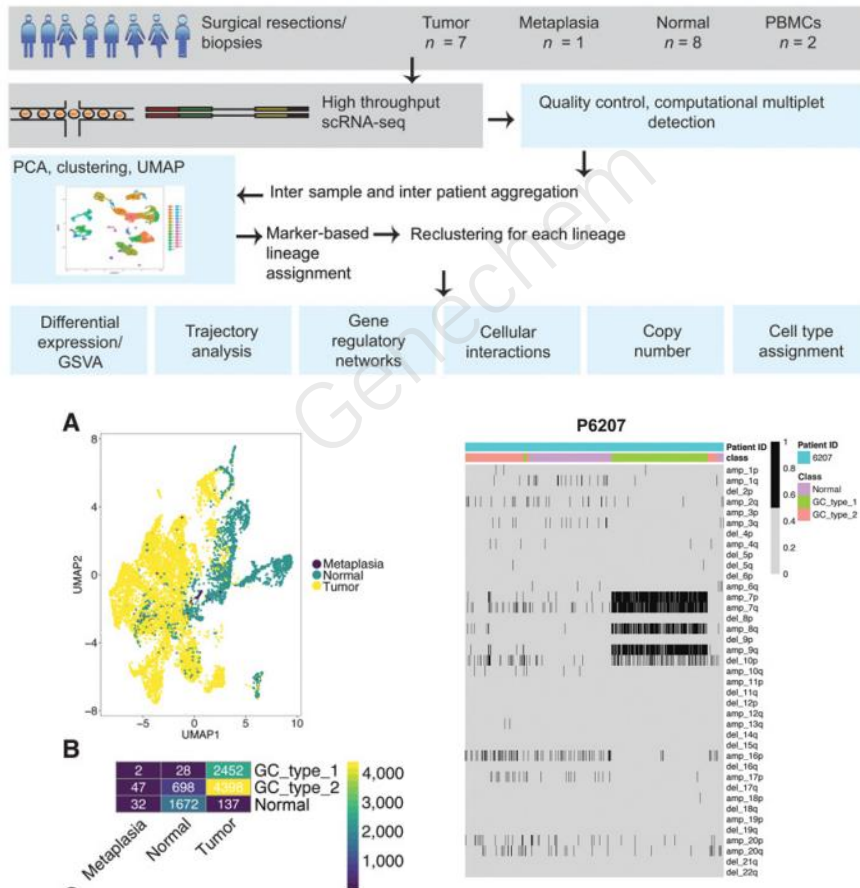
12. 单细胞基因组特征揭示了胃癌微环境的细胞重编程

Single-Cell Genomic Characterization Reveals the Cellular Reprogramming of the Gastric Tumor Microenvironment.

影响因子: 8.911 PMID: 32060101 期刊年卷: Clin Cancer Res 2020 06 01;26(11)

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3231

作者列表: Sathe A, Grimes SM, Lau BT, Chen J, Suarez C, Huang RJ, Poultides G, Ji HP.



研究目的: 利用单细胞 RNA 测序探索胃癌肿瘤微环境 (TME) 的异质性

样本信息: 人胃癌患者 (胃癌/配对正常组织/PBMC)

测序策略: 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

捕获细胞数: 56,167 个

结论: 胃癌肿瘤上皮有拷贝数改变, 与正常基因表达程序不同, 具有肿瘤内异质性。胃癌 TME 明显富集于基质细胞、巨噬细胞、树突状细胞(DC)和 Treg。TME 特异性基质细胞比正常细胞表达明显的细胞外基质成分。在胃癌 TME 中, 多种细胞元素存在广泛的重编程。细胞重构是由细胞数量、转录状态和细胞间相互作用的变化所描述的。巨噬细胞在转录上具有异质性, 不符合二元 M1/M2 范式。与 PBMC 相比, 肿瘤树突状细胞具有独特的基因表达程序。

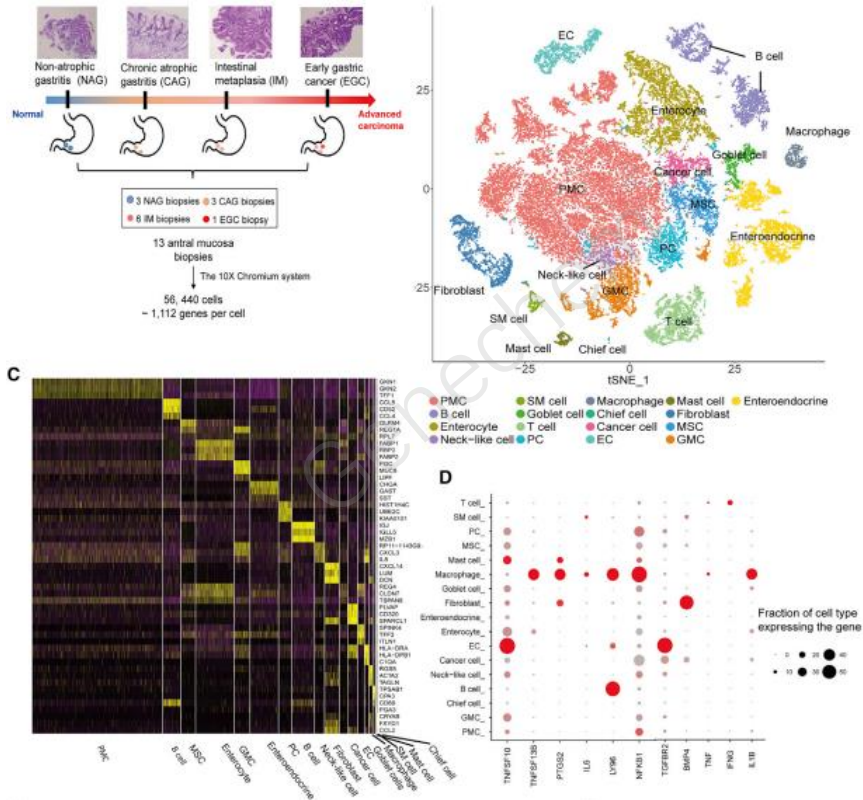
13. 分析胃癌前病变和早期胃癌的单细胞转录网络

Dissecting the Single-Cell Transcriptome Network Underlying Gastric Premalignant Lesions and Early Gastric Cancer.

影响因子: 8.109 PMID: 31067475 期刊年卷: Cell Rep 2019 05 07;27(6)

DOI: 10.1016/j.celrep.2019.04.052

作者列表: Zhang P, Yang M, Zhang Y, Xiao S, Lai X, Tan A, Du S, Li S,



研究目的: 利用单细胞 RNA 测序探索胃癌早期病变和化生的细胞特征

样本信息: 人胃窦粘膜活检组织（胃癌前病变和早期胃癌级联患者）

测序策略: 10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

捕获细胞数: 32,332 个

结论: 胃腺体黏液细胞在化生过程中倾向于获得一种肠样干细胞表型，OR51E1 是早期恶性病变中独特内分泌细胞的标记。HES6 可能标记了前杯状细胞簇，可能有助于在早期阶段识别化生。通过一组早期胃癌（EGC）特异性特征可对 EGC 的精确诊断提供临床参考。