

肠/消化道单细胞测序文献专题

TDD

肠道是人体重要的消化器官，也是人体最大的屏障器官，与肠道菌群共生协调营养需求和免疫。人体大部分免疫细胞，如巨噬细胞、T 细胞、NK 细胞等都集中在肠道，而其他的解毒系统，如肝脏、外周血、淋巴系统等，都需要肠道提供的营养来生存，肠道运动支持了整个生命活动。成人肠的高周转率和再生能力依靠干细胞和祖细胞，通过分化维持上皮细胞完整性。多种相互关联的细胞类型构成成熟的肠和其独特的形态。在健康的肠粘膜中，来自不同腔室的细胞相互作用以维持肠的屏障功能。在肠道研究中，单细胞测序在细胞图谱构建、稀有细胞类型鉴定、发育、肿瘤微环境等方面均取得了重大进展。

本文对部分将单细胞测序技术应用于探索肠道形态随时间变化的特征、结直肠癌肿瘤免疫反应的调控规则、克罗恩病肠病（CD）肠道免疫系统状态、人肠道不同部位的营养吸收偏好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. 肠道胶质细胞异质性调节肠道干细胞生态位

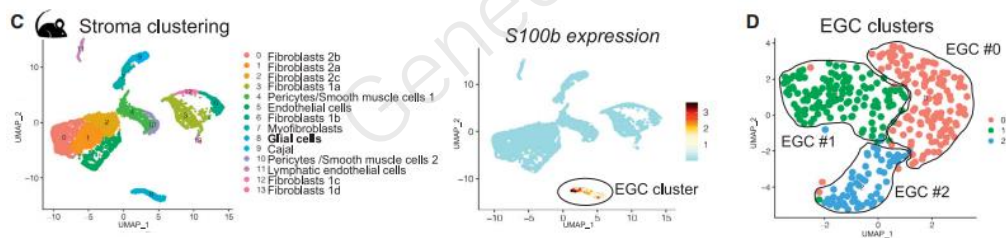
Enteric glial cell heterogeneity regulates intestinal stem cell niches.

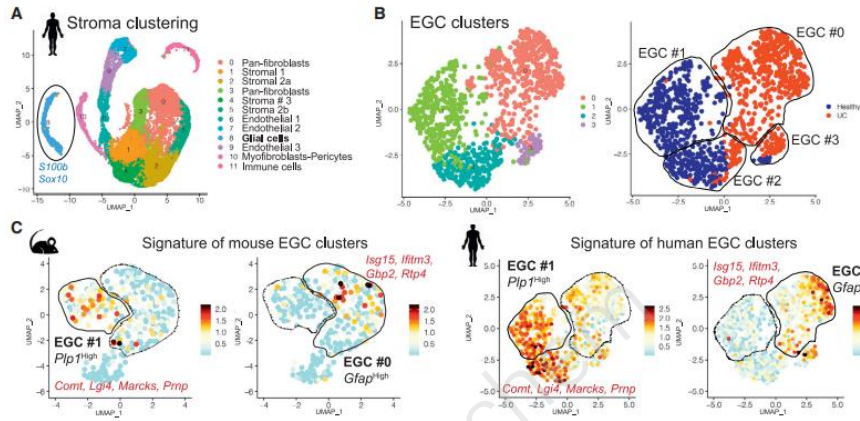
影响因子: 20.86

PMID: 34727519

期刊年卷: Cell Stem Cell 2022 01 06;29(1) 生物一区 细胞与组织工程 Q1 1/24 DOI: 10.1016/j.stem.2021.10.004

作者列表: Baghdadi MB, Ayyaz A, Coquenlorge S, Chu B, Kumar S, Streutker C, Wrana JL, Kim TH,





研究目的: 利用单细胞 RNA 测序确定肠神经胶质细胞 (EGC) 作为干细胞生态位的作用

样本信息: 小鼠和人类肠粘膜组织

测序策略: 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

捕获细胞数: 25,327 个细胞 (鼠 6,559 个+人 18,678 个)

结论: EGC 在稳态和慢性炎症性肠病 (IBD) 中具有异质性调控, 肠道干细胞(ISCs)的修复潜力是由一个特定的胶质纤维酸性蛋白(GFAP)+ EGCs 亚群调节。损伤会诱导 GFAP+ EGCs 的扩张, GFAP+ EGCs 通过表达多种 WNT 配体促进 LGR5+ ISC 的自我更新。

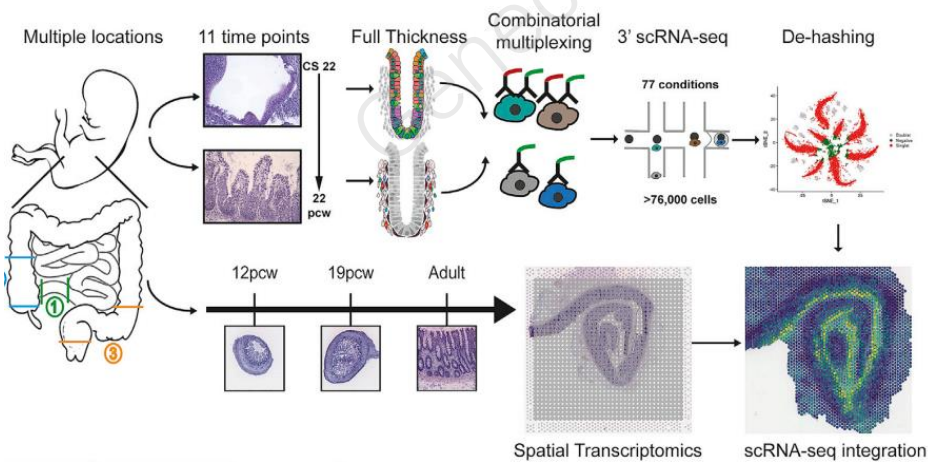
2. 单细胞分辨率下人肠道发育的时空分析

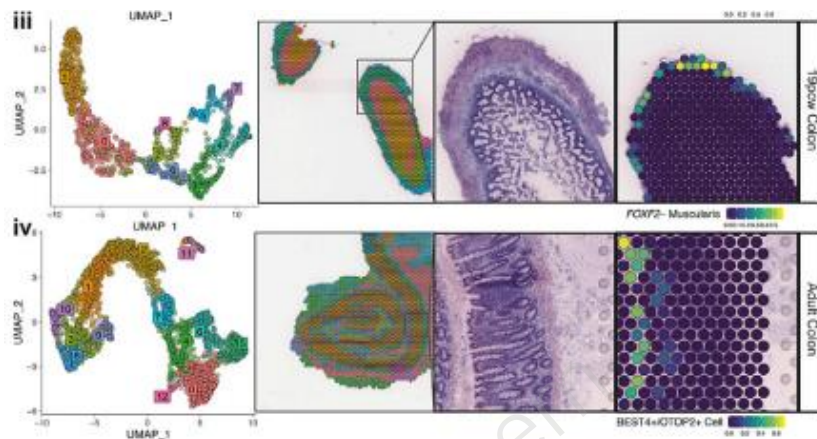
Spatiotemporal analysis of human intestinal development at single-cell resolution.

影响因子: 38.637 PMID: 33406409 期刊年卷: Cell 2021 02 04;184(3) 生物一区 细胞生物学 Q1 3/190

DOI: 10.1016/j.cell.2020.12.016

作者列表: Fawcner-Corbett D, Antanaviciute A, Parikh K, Jagielowicz M, Gerós AS, Gupta T, Ashley N, Khamis D, Fowler D, Morrissey E, Cunningham C, Johnson PRV, Koohy H, Simmons A.





研究目的：运用单细胞 RNA 测序和空间转录组学探讨肠道形态随时间变化的特征

样本信息：胚胎肠道样本（不同的发育时间点和组织位置）

测序策略：10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）+单细胞空间转录组（ST）

捕获细胞数：17,622 个细胞

结论：确定了 101 个细胞状态，包括上皮和间充质祖细胞群以及与关键形态发生学相关的程序，描述了隐窝-绒毛轴的形成，神经、血管、间充质的形态发生以及发育中的肠道免疫群体。确定了发育为成纤维细胞和成肌纤维细胞亚型的分化层次及其功能，揭示了 Peyer 斑和肠道相关淋巴组织（GALT）的起源，并描述了特定于位置的免疫程序。

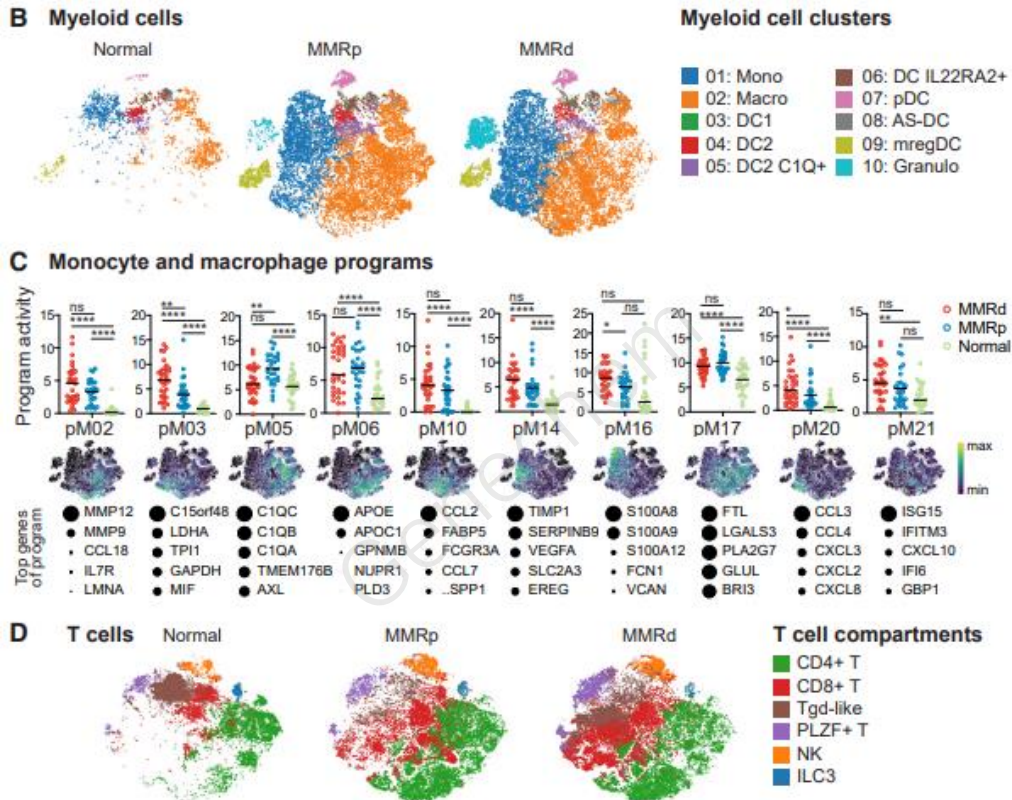
3. 人结直肠癌中空间组织的多细胞免疫中心

Spatially organized multicellular immune hubs in human colorectal cancer.

影响因子: 38.637 PMID: 34450029 期刊年卷: Cell 2021 09 02;184(18) 生物一区 细胞生物学 Q1 3/190

DOI: 10.1016/j.cell.2021.08.003

作者列表: Pelka K, Hofree M, Chen JH, Sarkizova S, Piri JD, Jorgji V, Bejnood A, Dionne D, Ge WH, Xu KH, Chao SX, Zollinger DR, Lieb DJ, Reeves JW, Fuhrman CA, Hoang ML, Delorey T, Nguyen LT, Waldman J, Klapholz M, Wakiro J, Cohen O, Albers J, Smillie CS, Cuoco MS, Wu J, Su MJ, Yeung J, Vijaykumar B, Magnuson AM, Asinovski N, Moll T, Goder-Reiser MN, Applebaum AS, Brais LK, DelloStritto LK, Denning SL, Phillips ST, Hill EK, Meehan JK, Frederick DT, Sharova T, Kanodia A, Todres EZ, Jané-Valbuena J, Biton M, Izar B, Lambden CD, Clancy TE, Bleday R, Melnitchouk N, Irani J, Kunitake H, Berger DL, Srivastava A, Hornick JL, Ogino S, Rotem A, Vigneau S, Johnson BE, Corcoran RB, Sharpe AH, Kuchroo VK, Ng K, Giannakis M, Nieman LT, Boland GM, Aguirre AJ, Anderson AC, Rozenblatt-Rosen O, Regev A, Hacohen N.



研究目的：运用单细胞 RNA 测序探讨癌症免疫反应的调控规则

样本信息：人结直肠癌样本（错配修复缺陷 MMRd/错配修复支持 MMRp）

测序策略：10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

捕获细胞数：371,223 个细胞

结论：结直肠肿瘤中存在广泛的转录和空间重构。不同细胞类型的表达程序在受影响个体的肿瘤中共同变化，是恶性细胞和免疫细胞相互作用的枢纽。肿瘤内存在一个富含 MMRd 的免疫中心，其中有活化的 T 细胞，以及表达 T 细胞吸引趋化因子的恶性和骨髓细胞。

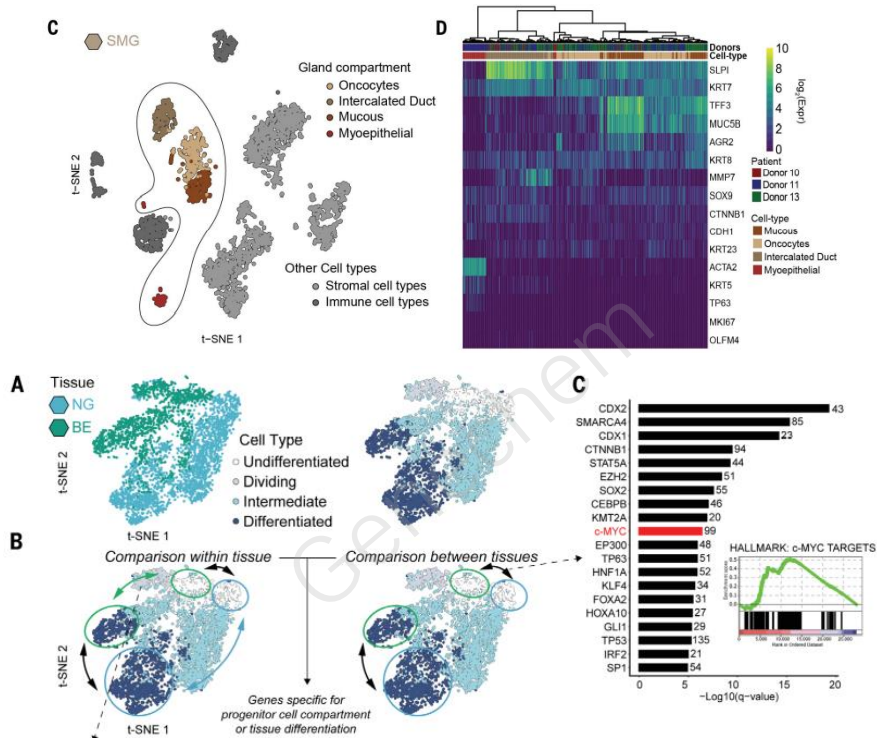
4. 分子表型揭示了巴雷特食管特征及其恶性转变

Molecular phenotyping reveals the identity of Barrett's esophagus and its malignant transition.

影响因子: 41.845 PMID: 34385390 期刊年卷: Science 2021 08 13;373(6556)

DOI: 10.1126/science.abd1449

作者列表: Nowicki-Osuch K, Zhuang L, Jammula S, Bleaney CW, Mahbubani KT, Devonshire G, Katz-Summercorn A, Eling N, Wilbrey-Clark A, Madissoon E, Gamble J, Di Pietro M, O'Donovan M, Meyer KB, Saeb-Parsy K, Sharrocks AD, Teichmann SA, Marioni JC, Fitzgerald RC.



研究目的: 运用单细胞 RNA 测序探索 Barrett 食管细胞来源

样本信息: 人食管交界处组织及食管粘膜下腺体（健康和患病供体）

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

捕获细胞数: 43,000 个细胞

结论: Barrett 食管通过 c-MYC 和 HNF4A 驱动的转录程序起源于贲门。即便没有病理可识别的化生前体，食管腺癌可能起源于未分化的 Barrett 食管细胞类型。

5. 单细胞分辨率绘制人类肠道小生境的发展图谱

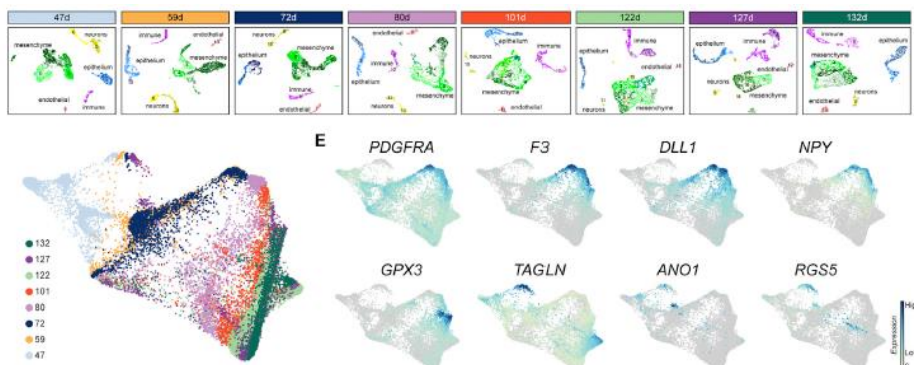
Mapping Development of the Human Intestinal Niche at Single-Cell Resolution.

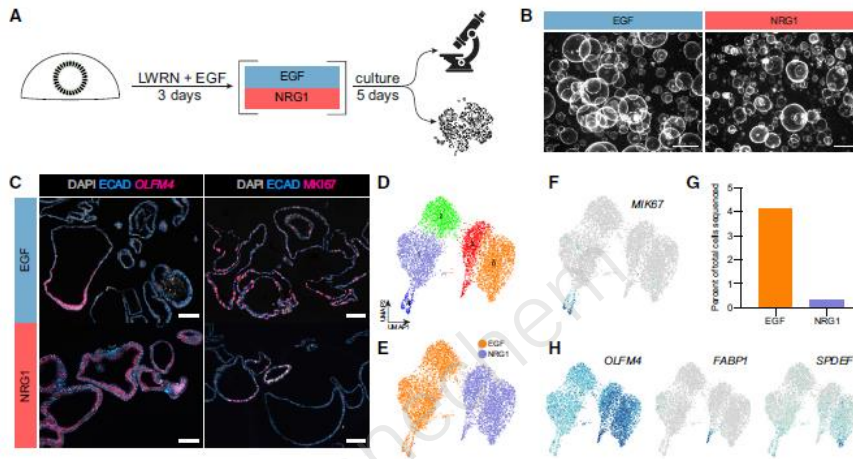
影响因子: 20.86

PMID: 33278341

期刊年卷: Cell Stem Cell 2021 03 04;28(3) 生物一区 细胞与组织工程 Q1 1/24 DOI: 10.1016/j.stem.2020.11.008

作者列表: Holloway EM, Czerwinski M, Tsai YH, Wu JH, Wu A, Childs CJ, Walton KD, Sweet CW, Yu Q, Glass J, Treutlein B, Camp JG, Spence JR,





研究目的: 利用单细胞 RNA 测序探索人肠道干细胞生态位的自我更新和发展

样本信息: 人肠道组织 (受孕后 7-21 周)

测序策略: 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

捕获细胞数: 24,783 个细胞

结论: 粘膜平滑肌细胞靠近增殖隐窝, 是 WNT 和 RSPONDIN 配体的来源, 而表皮生长因子在绒毛上皮中远离隐窝表达。相反, PDGFRA/F3/DLL1 间充质细胞群体位于隐窝-绒毛轴, 是表皮生长因子(EGF)家族成员 NEUREGULIN1 (NRG1)的来源。NRG1 通过分泌谱系的分化增加了细胞多样性。

6. 克罗恩病组织的单细胞分析揭示了肠上皮内 T 细胞的异质性和亚群分布的改变

Single-cell analyses of Crohn's disease tissues reveal intestinal intraepithelial T cells heterogeneity and altered subset distributions.

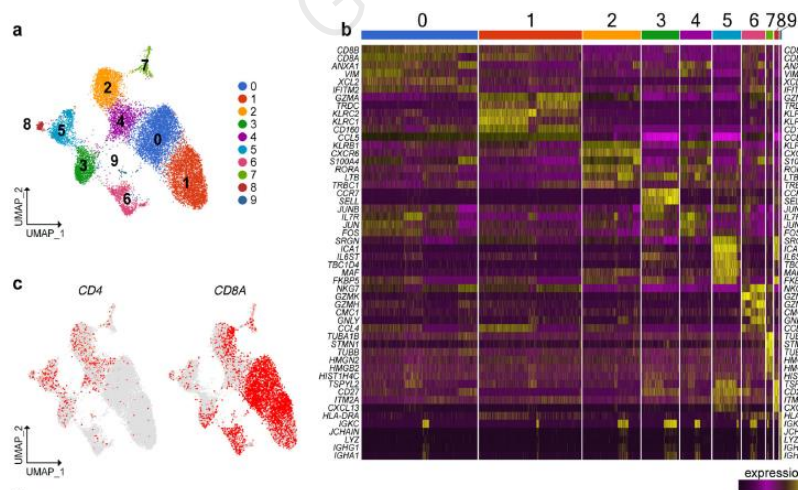
影响因子: 12.121

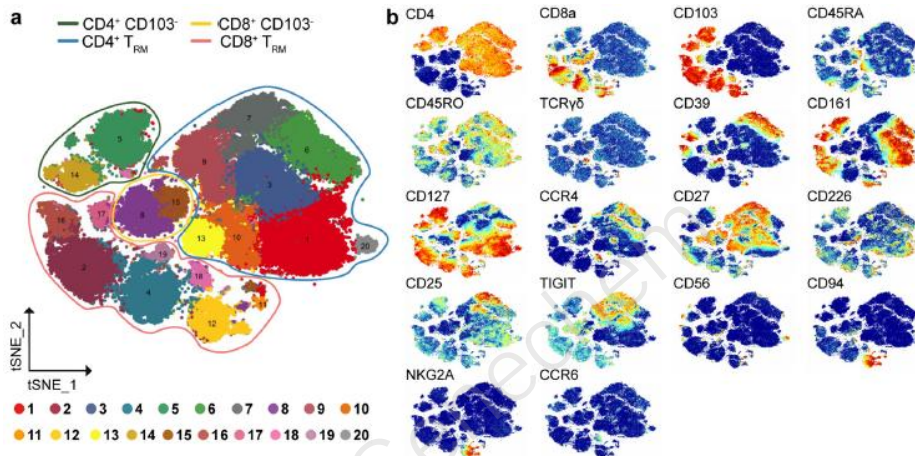
PMID: 33771991

期刊年卷: Nat Commun 2021 03 26;12(1) 综合性期刊二区 综合性期刊 Q1 3/64

DOI: 10.1038/s41467-021-22164-6

作者列表: Jaeger N, Gamini R, Cella M, Schettini JL, Bugatti M, Zhao S, Rosadini CV, Esaulova E, Di Luccia B, Kinnett B, Vermi W, Artyomov MN, Wynn TA, Xavier RJ, Jelinsky SA, Colonna M,





研究目的: 运用单细胞 RNA 测序探索 CD 患者肠道免疫系统状态

样本信息: 人克罗恩病 (CD) 患者的肠道组织

测序策略: 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

捕获细胞数: 15,731 个细胞 (CK 8822 个+ CD 6909 个)

结论: CD 患者肠道上皮内淋巴细胞 (IEL) 包含几个独特的 T 细胞亚群, 包括表达 ROR γ T 的 NKp30 γ δ T 细胞, 并在 NKp30 参与时产生 IL-26。患者炎症组织中激活的 T17 增加, 但 CD8T、 γ δ T、T 和 Treg 细胞减少。跨壁炎症、减少的 IEL γ δ T 细胞和改变的 IEL 和 LP T 细胞亚群的空间分布之间存在潜在联系。

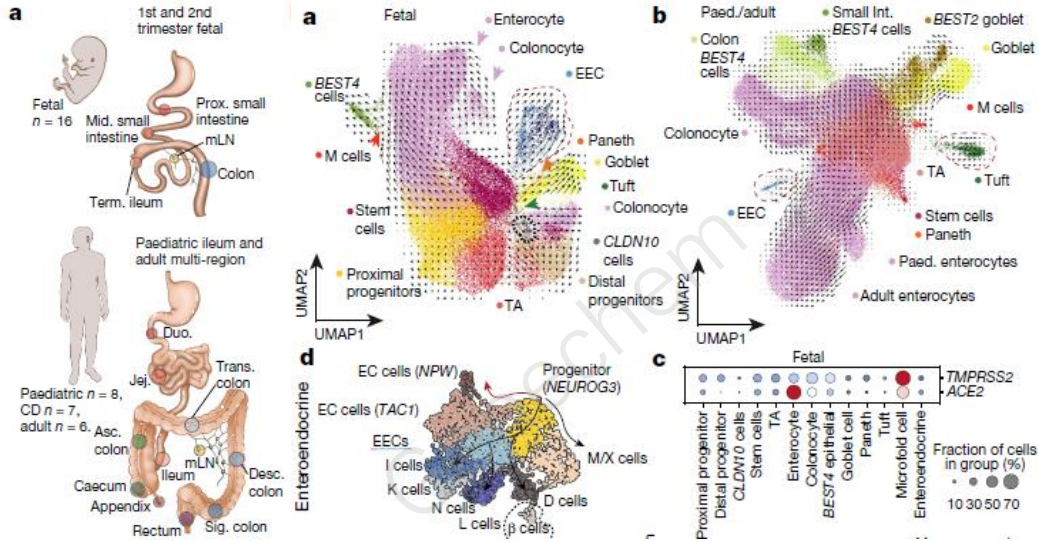
7. 人肠道细胞的时空映射

Cells of the human intestinal tract mapped across space and time.

影响因子: 42.778 PMID: 34497389 期刊年卷: Nature 2021 09;597(7875) 综合性期刊一区 综合性期刊 Q1 1/64

DOI: 10.1038/s41586-021-03852-1

作者列表: Elmentaite R, Kumasaka N, Roberts K, Fleming A, Dann E, King HW, Kleshchevnikov V, Dabrowska M, Pritchard S, Bolt L, Vieira SF, Mamanova L, Huang N, Perrone F, Goh Kai'En J, Lisgo SN, Katan M, Leonard S, Oliver TRW, Hook CE, Nayak K, Campos LS, Domínguez Conde C, Stephenson E, Engelbert J, Botting RA, Polanski K, van Dongen S, Patel M, Morgan MD, Marioni JC, Bayraktar OA, Meyer KB, He X, Barker RA, Uhlig HH, Mahbubani KT, Saeb-Parsy K, Zillbauer M, Clatworthy MR, Haniffa M, James KR, Teichmann SA,



研究目的: 运用单细胞 RNA 测序探索人体肠道的细胞景观

样本信息: 健康儿童和成人肠道中的 11 个不同解剖区域

测序策略: 10×平台，单细胞测序 (scRNA-seq)

捕获细胞数: 428,000 个细胞

结论: 在整个人类肠道中存在转录上不同的 BEST4 上皮细胞。肠小簇细胞具有 IgG 传感功能。神经细胞群存在于发育中的肠神经系统中，先天性巨结肠疾病相关的细胞具有特异性基因表达。在人类早期发育中驱动次级淋巴组织形成的关键细胞程序在炎症性肠病中被采用，以招募和保留炎症部位的免疫细胞。

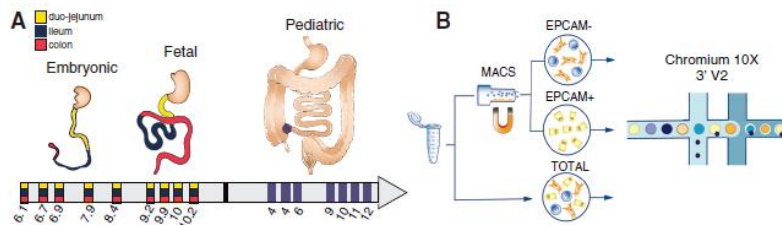
8. 人类肠道发育的单细胞测序揭示了与儿童克罗恩病的转录联系

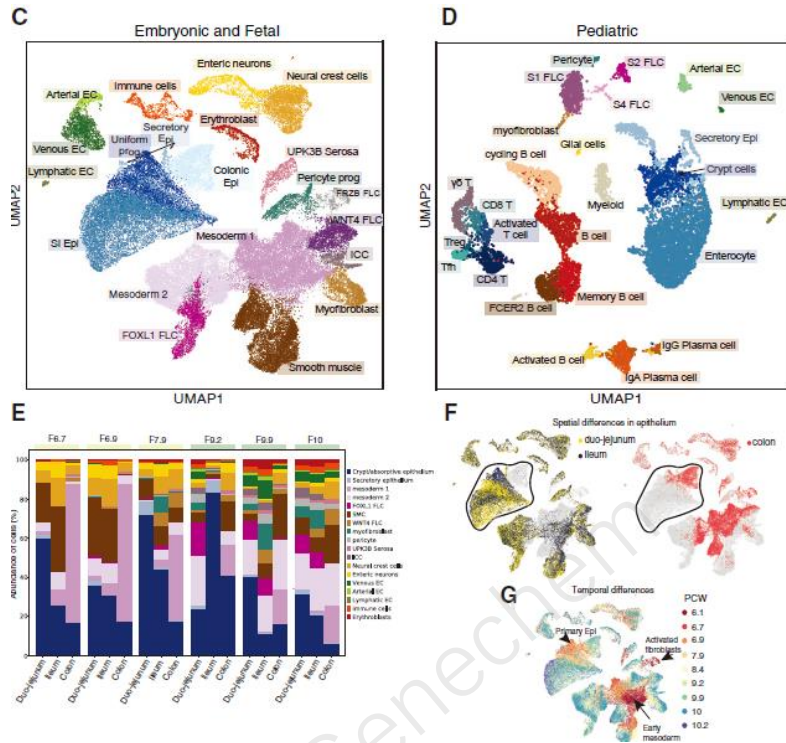
Single-Cell Sequencing of Developing Human Gut Reveals Transcriptional Links to Childhood Crohn's Disease.

影响因子: 10.092 PMID: 33290721 期刊年卷: Dev Cell 2020 12 21;55(6) 生物一区 发育生物学 Q1 1/42

DOI: 10.1016/j.devcel.2020.11.010

作者列表: Elmentaite R, Ross ADB, Roberts K, James KR, Ortmann D, Gomes T, Nayak K, Tuck L, Pritchard S, Bayraktar OA, Heuschkel R, Vallier L, Teichmann SA, Zillbauer M.





研究目的: 通过单细胞 RNA 测序探索人类肠道发育中不同类型细胞的相互作用

样本信息: 人类肠道（受孕后 6-10 周/儿童克罗恩病/健康对照）

测序策略: 10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

捕获细胞数: 74,156 个细胞（胚胎 62,854 个 + 小儿末期回肠 11,302 个）

结论: 循环上皮前体细胞可能通过产生表达 LGR5 的干细胞来分化细胞亚群，并接收周围间充质细胞的信号。通过比较儿童克罗恩病上皮细胞和匹配的健康对照组的 scRNA-seq 图谱，揭示了疾病相关的上皮成分变化，并发现克罗恩病中胎儿转录因子的再激活。

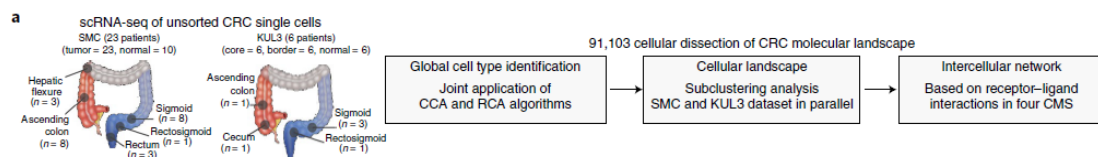
9. 谱系依赖性基因表达程序影响结直肠癌的免疫景观

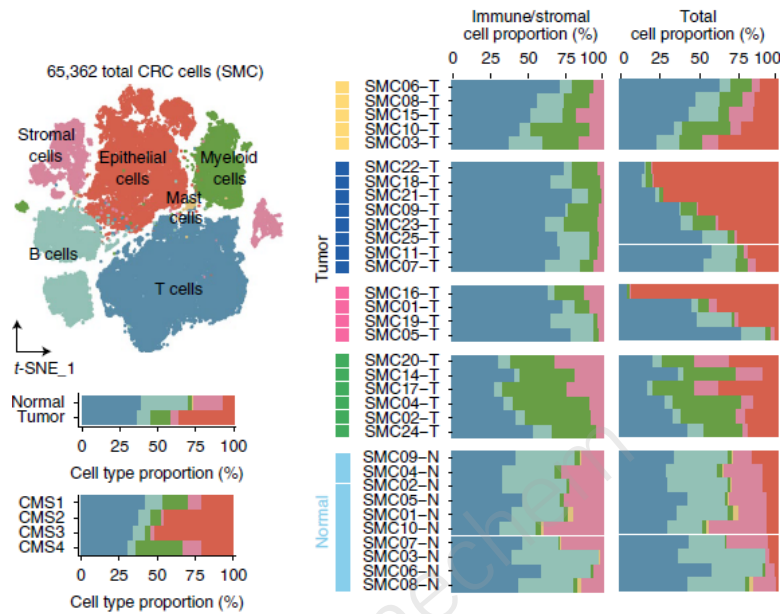
Lineage-dependent gene expression programs influence the immune landscape of colorectal cancer.

影响因子: 27.603 PMID: 32451460 期刊年卷: Nat Genet 2020 06;52(6) 生物一区 遗传学 Q1 2/171

DOI: 10.1038/s41588-020-0636-z

作者列表: Lee HQ, Hong Y, Etioglu HE, Cho YB, Pomella V, Van den Bosch B, Vanhecke J, Verbandt S, Hong H, Min JW, Kim N, Eum HH, Qian J, Boeckx B, Lambrechts D, Tsantoulis P, De Hertogh G, Chung W, Lee I, An M, Shin HT, Joung JG, Jung MH, Ko G, Wirapati P, Kim SH, Kim HC, Yun SH, Tan IBH, Ranjan B, Lee WY, Kim TY, Choi JK, Kim YJ, Prabhakar S, Tejpar S, Park WY.





研究目的：通过单细胞 RNA 测序探索结直肠癌肿瘤细胞与其免疫微环境的相互作用

样本信息：结直肠癌患者肠道

测序策略：10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

捕获细胞数：91,103 个细胞

结论：结直肠癌细胞有类似正常分化程序的转录特征，以及明显促进由调节性 T 细胞、肌成纤维细胞和髓样细胞引导的免疫抑制微环境的基因改变。细胞间网络重建支持癌细胞特征与特定基质或免疫细胞群之间的关联。

10. 不同的间充质细胞群产生肠道必需的 BMP 信号梯度

Distinct Mesenchymal Cell Populations Generate the Essential Intestinal BMP Signaling Gradient.

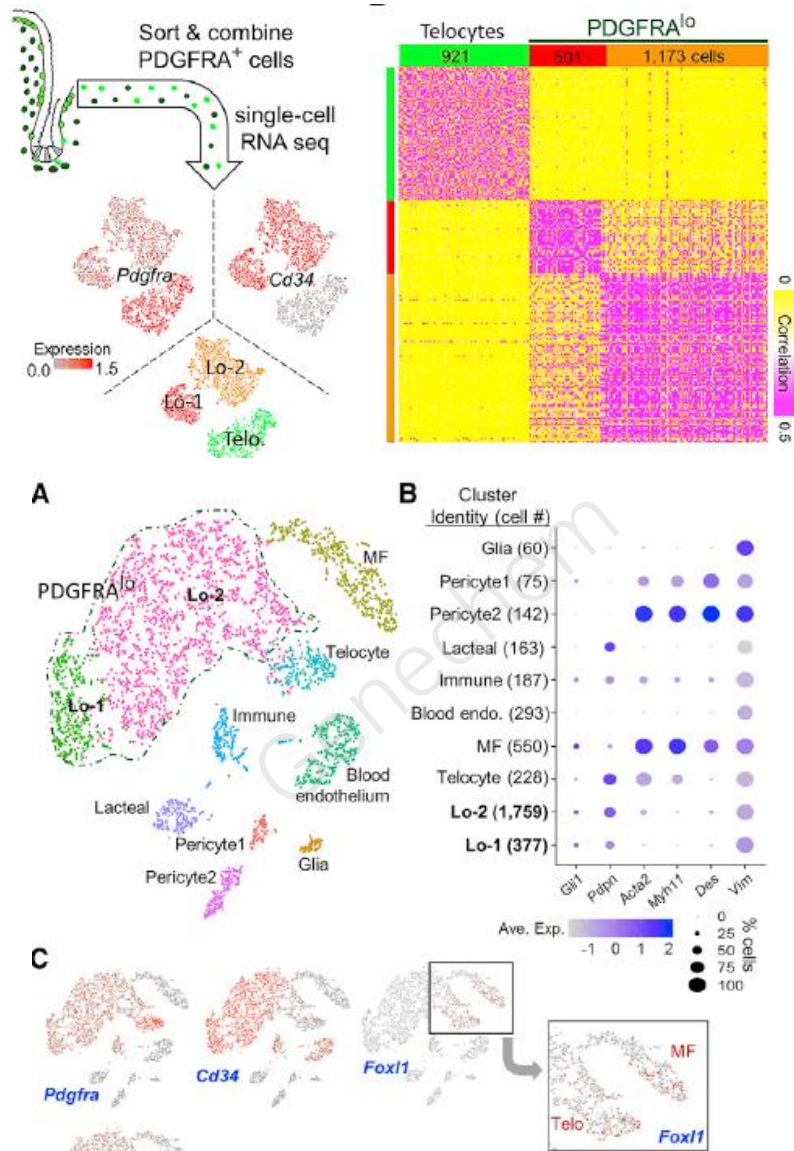
影响因子: 20.86

PMID: 32084389

期刊年卷: Cell Stem Cell 2020 03 05;26(3) 生物一区 细胞与组织工程 Q1 1/24

DOI: 10.1016/j.stem.2020.01.008

作者列表: McCarthy N, Manieri E, Storm EE, Saadatpour A, Luoma AM, Kapoor VN, Madha S, Gaynor LT, Cox C, Keerthivasan S, Wucherpfennig K, Yuan GC, de Sauvage FJ, Turley SJ, Shivdasani RA,



研究目的：利用单细胞 RNA 测序探索结肠骨形态发生蛋白（BMP）梯度变化的细胞来源

样本信息：小鼠肠道组织

测序策略：10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

捕获细胞数：3,763 个细胞

结论：鉴定了三种不同的 PDGFRA 间充质细胞类型。PDGFRA(hi)的端细胞在绒毛基部特别丰富并提供 BMP 的贮存库。一个 CD81 的 PDGFRA(lo)群体出现在隐窝下方，分泌 BMP 拮抗剂 Gremlin1。这些细胞被称为滋养细胞，在体外无需额外的营养支持就足以扩大肠道干细胞（ISCs），并有助于 ISCs 在体内的维持。

11. 单细胞转录组分析揭示人体肠道不同的营养吸收功能

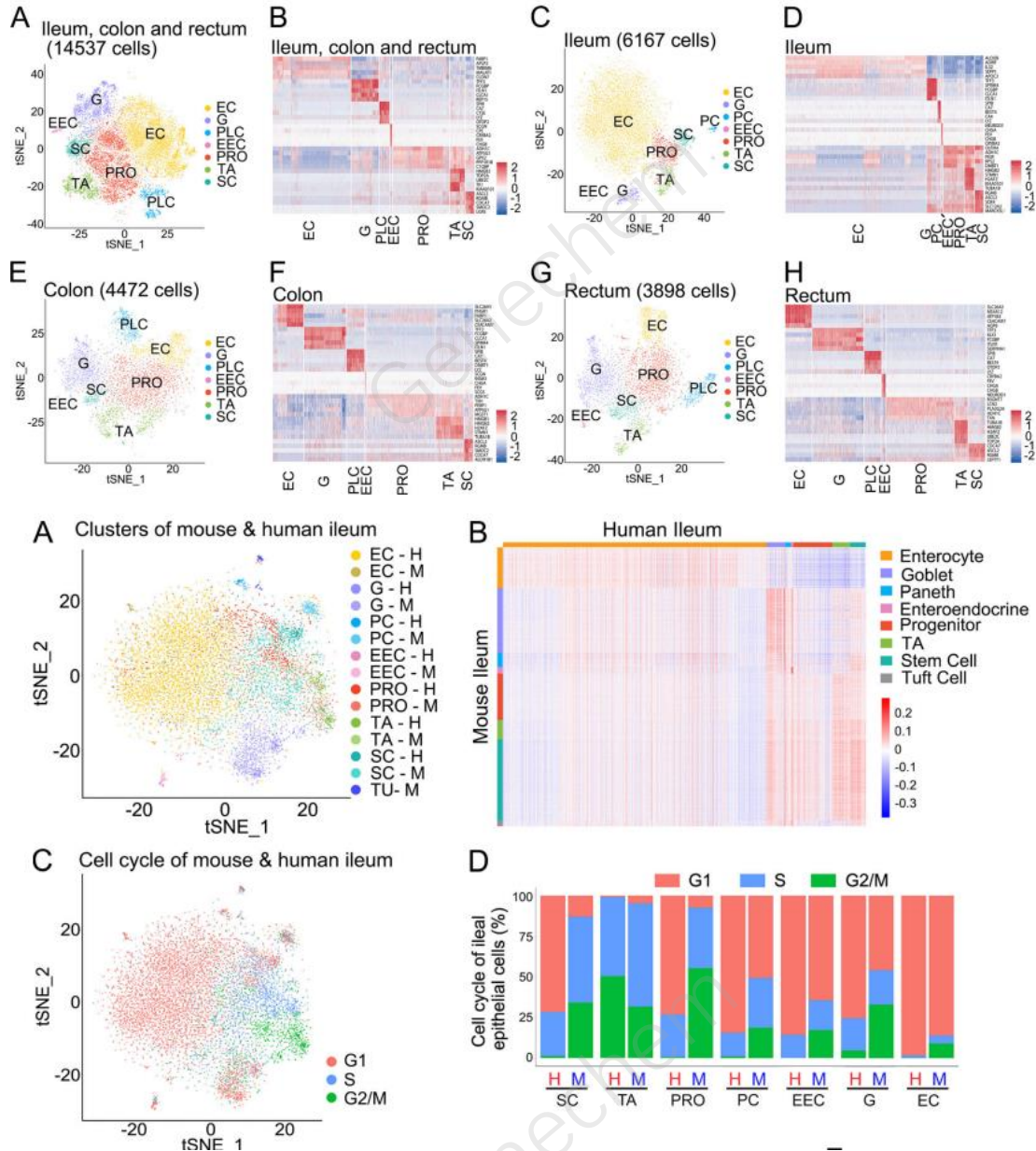
Single-cell transcriptome analysis reveals differential nutrient absorption functions in human intestine.

影响因子: 11.743

PMID: 31753849

期刊年卷: *J Exp Med* 2020 02 03;217(2) 医学一区 医学: 研究与实验 Q1 6/133 DOI: 10.1084/jem.20191130

作者列表: Wang Y, Song W, Wang J, Wang T, Xiong X, Qi Z, Fu W, Yang X, Chen YG.



研究目的: 利用单细胞 RNA 测序探索人肠道不同部位的营养吸收偏好

样本信息: 人肠道组织 (回肠、结肠、直肠)

测序策略: 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

捕获细胞数: 14,537 个细胞

结论: 人体小肠和大肠具有不同的营养吸收偏好, 大肠中存在 Paneth 样细胞。人体瞬时扩增细胞和杯状细胞的潜在新标记基因得到鉴定, 人和小鼠回肠上皮细胞景观的共同和差异

特征得到描绘。

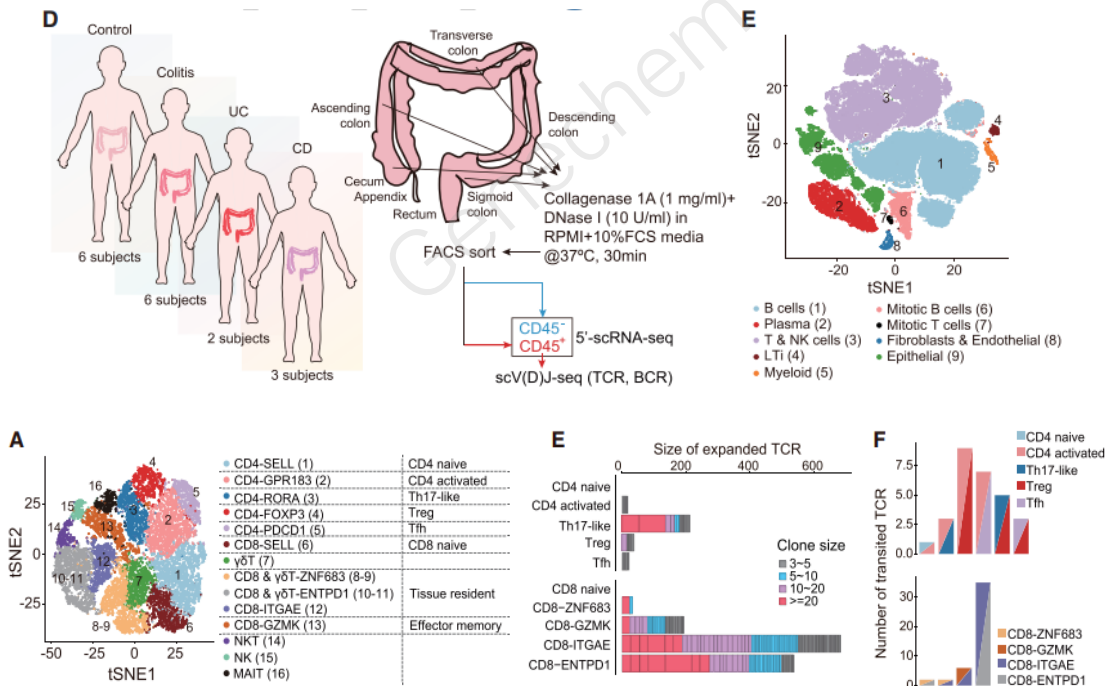
12. 儿童发作性结肠炎和 IBD 的粘膜特征揭示了常见病因和治疗途径

Mucosal Profiling of Pediatric-Onset Colitis and IBD Reveals Common Pathogenics and Therapeutic Pathways.

影响因子: 38.637 PMID: 31730855 期刊年卷: Cell 2019 11 14;179(5) 生物一区 细胞生物学 Q1 3/190

DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.027

作者列表: Huang B, Chen Z, Geng L, Wang J, Liang H, Cao Y, Chen H, Huang W, Su M, Wang H, Xu Y, Liu Y, Lu B, Xian H, Li H, Li H, Ren L, Xie J, Ye L, Wang H, Zhao J, Chen P, Zhang L, Zhao S, Zhang T, Xu B, Che D, Si W, Gu X, Zeng L, Wang Y, Li D, Zhan Y, Delfouneso D, Lew AM, Cui J, Tang WH, Zhang Y, Gong S, Bai F, Yang M, Zhang Y.



研究目的: 利用单细胞 RNA 测序探索儿童发作性结肠炎和炎症性肠病 (IBD) 亚型病因

样本信息: 儿童结肠组织

测序策略: 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

捕获细胞数: 73,165 个细胞

结论: 在未分化结肠炎、克罗恩病和溃疡性结肠炎患儿中, 环腺苷酸 (cAMP) 反应信号受损为常见发病机制。儿童结肠炎和 IBD 患者中, 表达 PDE4B 和 TNF 的巨噬细胞浸润、表达 CD39 的上皮内 T 细胞数量减少、结肠粘膜血小板聚集和 5-羟色胺释放。使用磷酸二酯酶抑制剂潘生丁靶向这些途径, 可恢复免疫稳态, 改善结肠炎症状。

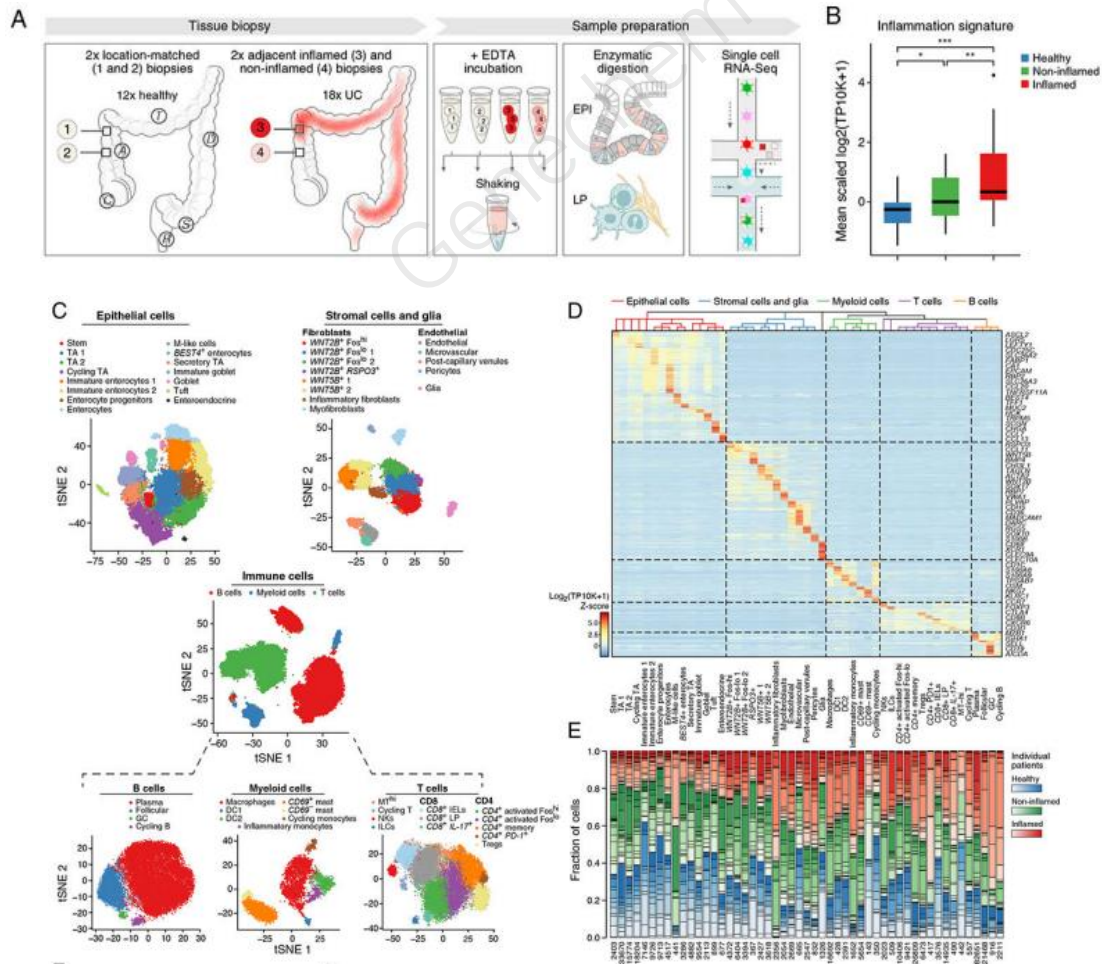
13. 溃疡性结肠炎期间人体结肠细胞内和细胞间的重组

Intra- and Inter-cellular Rewiring of the Human Colon during Ulcerative Colitis.

影响因子: 38.637 PMID: 31348891 期刊年卷: Cell 2019 07 25;178(3) 生物一区 细胞生物学 Q1 3/190

DOI: 10.1016/j.cell.2019.06.029

作者列表: Smillie CS, Biton M, Ordovas-Montanes J, Sullivan KM, Burgin G, Graham DB, Herbst RH, Rogel N, Slyper M, Waldman J, Sud M, Andrews E, Velonias G, Haber AL, Jagadeesh K, Vickovic S, Yao J, Stevens C, Dionne D, Nguyen LT, Villani AC, Hofree M, Creasey EA, Huang H, Rozenblatt-Rosen O, Garber JJ, Khalili H, Desch AN, Daly MJ, Ananthakrishnan AN, Shalek AK, Xavier RJ, Regev A.



研究目的: 通过单细胞 RNA 测序了解溃疡性结肠炎(UC)的细胞类型特异性和作用途径

样本信息: 人体结肠组织 (18 名 UC 患者+12 名健康对照)

测序策略: 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

捕获细胞数: 366,650 个细胞

结论: 揭示了结肠组织中 51 个上皮细胞、基质细胞和免疫细胞亚群, 包括 BEST4 肠细胞、微褶样细胞和 IL13RA2/IL11 炎症成纤维细胞, 这与抗肿瘤坏死因子治疗的耐药性有关。炎症成纤维细胞, 炎症单核细胞, 微褶样细胞, 以及共同表达 CD8 和 IL-17 的 T 细胞随着疾病而扩展, 形成细胞间相互作用中心。许多 UC 风险基因是细胞类型特异性的, 在相对较少的基因模块中共同调控, 表明其趋同于有限的细胞类型和通路。