

- Res, 2008,20(3):195-200.
- [15]Dimitriu P A, Iker B, Malik K, et al. New insights into the intrinsic and extrinsic factors that shape the human skin microbiome[J]. mBio, 2019,10(4):e00839-e00919.
- [16]Nodake Y, Matsumoto S, Miura R, et al. Pilot study on novel skin care method by augmentation with *Staphylococcus epidermidis*, an autologous skin microbe—A blinded randomized clinical trial[J]. J Dermatol Sci, 2015,79(2):119-126.
- [17]何聪芬, 张博. 一起走进皮肤微观世界——皮肤微生态[OL].2019-12-24. <http://www.cnpharm.com/c/2019-12-24/697737.shtml>.
- [18]Di Marzio L, Cinque B, Cupelli F, et al. Increase of skin-ceramide levels in aged subjects following a short-term topical application of bacterial sphingomyelinase from *Streptococcus thermophilus*[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2008,21(1):137-143.
- [19]Kim J, Lee Y I, Mun S, et al. Efficacy and safety of *Epidermidibacterium* keratini EPI-7 derived postbiotics in skin aging: a prospective clinical study[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(5):4634.
- [20]郑博文, 高碧钰, 范培艳, 等. 雪莲花抗皮肤老化的应用研究进展[J].皮肤与性病,2024,46(4):242-244.
- [21]陈漪汶, 文霞, 黄健聪, 等. 皮肤微生态和益生菌抗老化研究进展[J].日用化学工业,2023,53(4):459-464.
- [22]Kang Y M, Hong C H, Kang S H, et al. Anti-photoaging effect of plant extract fermented with *Lactobacillus buchneri* on CCD-986sk fibroblasts and HaCaT keratinocytes[J]. J Funct Biomater, 2020,11(1):3.
- [23]Im A R, Lee B, Kang D J, et al. Protective effects of tyndallized *Lactobacillus acidophilus* IDCC 3302 against UVB induced photodamage to epidermal keratinocytes cells[J]. Int J Mol Med, 2019,43(6):2499-2506.
- [24]Wang R, Yan S, Ma X, et al. The pivotal role of Bifida Ferment Lysateon reinforcing the skin barrier function and maintaining homeostasis of skin defenses in vitro[J]. J Cosmet Dermatol, 2023,22(12):3427-3435.

[收稿日期]2023-12-22

本文引用格式: 史敏, 程薇薇, 毕芳芳, 等. 皮肤微生态与皮肤老化关系的研究进展[J].中国美容医学,2024,33(12):189-192.

单细胞测序技术在纤维化疾病中的应用进展

云娇 谢如欣 张师玮 钟爱 综述, 陈俊杰 审校

(四川大学华西医院整形外科/烧伤科 四川 成都 610000)

[摘要]纤维化疾病是由异常的损伤修复反应引起的病理改变,通常表现为间质细胞及细胞外基质的过度沉积,导致组织器官结构破坏和功能丧失,是许多疾病致残、致死的主要原因。单细胞测序技术出现之前,对纤维化疾病的研究主要局限于组织层面及细胞的平均状况,缺乏单一细胞水平的研究,在揭示细胞异质性或疾病相关细胞类型方面还存在很多局限性,这可能是纤维化疾病发病机制尚未完全阐明的重要原因。本文对单细胞测序技术在纤维化疾病中的最新研究进展进行总结和评述,从单个细胞层面鉴别纤维化疾病间质细胞的异质性和细胞亚型及其发挥的作用,以期对纤维化疾病发病机制的深入研究提供一定参考。

[关键词]单细胞测序; 纤维化疾病; 细胞异质性; 细胞亚型; 发病机制

[中图分类号]R641 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2024)12-0192-05

Application Progress of Single-cell RNA Sequencing Technology in Fibrotic Diseases

YUN Jiao, XIE Ruxin, ZHANG Shiwei, ZHONG Ai, CHEN Junjie

(Department of Burn and Plastic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, Sichuan, China)

Abstract: Fibrotic diseases are a tissue fibrotic disorder arising following an aberrant wound-healing response. Fibrosis, characterized by interstitial cells proliferation and excessive accumulation of extracellular matrix (ECM), contributes to a high level of morbidity and mortality worldwide. Fibrosis can affect any organ, leading to progressive tissue and organ dysfunction. To date, the etiopathogenesis of fibrotic diseases has not been thoroughly elucidated, which is partially due to the incomplete

基金项目: 四川省自然科学基金(编号: 2023NSFSC0667)

通信作者: 陈俊杰, 主任医师、教授; 研究方向为体表及软组织肿瘤。E-mail: cjjemail@163.com

第一作者: 云娇, 住院医师、硕士研究生; 研究方向为体表及软组织肿瘤。E-mail: yunjiao4895@163.com

understanding of the heterogeneity and subtype. The development of single-cell RNA-sequencing gives us an opportunity to explore pathogenesis of the fibrotic diseases under the heterogeneity and subcluster. Compared with the average expression of genes from a mixed cell population obtained via high-throughput sequencing, large-scale single-cell RNA-seq allows unbiased assessment of cellular heterogeneity at an unprecedented scale and resolution. In this review, we primarily focus on the recent insights into the heterogeneity and subclass of mesenchymal cells in fibrotic tissues by scRNA-seq. Therefore, it will greatly benefit to facilitate our comprehension of pathogenic mechanisms of fibrotic diseases.

Key words: single-cell RNA-sequencing; fibrotic diseases; heterogeneity; subtype; pathogenesis

纤维化的本质是组织细胞受到损伤后的修复反应,但当损伤较大或反复损伤超出了损伤周边实质细胞的增生修复能力时,间质细胞和细胞外基质将大量增生对缺损组织进行修复。当修复反应过度、过强或者失控时,即发生纤维化的病理改变,引起器官结构破坏和功能衰竭,严重威胁人类健康和生命^[1]。在全世界范围内,组织纤维化是许多疾病致残、致死的主要原因,据美国有关统计资料表明,接近45%死亡患者的病因可以归结于组织纤维化疾病^[2]。到目前为止,人们对纤维化疾病发病机制的认识还存在局限性^[3]。单细胞测序技术出现之前,以往的测序技术只能反映被测细胞基因的平均表达水平,并不能识别每个细胞表达的信息,对纤维化疾病的研究主要局限于组织层面及细胞的平均状况,在揭示细胞异质性或疾病相关细胞类型方面还存在很多欠缺,这可能是纤维化疾病发病机制尚未完全阐明的重要原因^[4]。

单细胞测序技术是在细胞层面对单一细胞进行基因测序的技术,可以描述单个细胞的特征,这为充分了解组织的细胞异质性、明确细胞间各基因之间的调控关系以及发现疾病相关新的细胞亚型等带来了突破性见解^[5]。近年来,随着单细胞测序技术的迅速发展,越来越多的研究者利用该技术对纤维化疾病的机制进行了深入研究。本文综述了单细胞测序技术在纤维化疾病中有关细胞异质性及亚型的最新研究进展,以期对纤维化疾病发病机制的进一步研究提供参考。

1 肺纤维化

1.1 巨噬细胞:为了探索肺纤维化疾病中间质细胞亚型及其在肺纤维化过程中发挥的作用,Dvir等人使用单细胞测序技术对由博来霉素诱导的小鼠肺纤维化模型中的巨噬细胞的异质性进行研究。研究结果确定了肺纤维化中巨噬细胞的三个不同亚簇:C1、C2和C3簇。C1簇为肺泡巨噬细胞,C3簇为间质巨噬细胞,而C2簇为中间簇,介于肺泡巨噬细胞和间质巨噬细胞之间。由167个肺纤维化患者和50个健康对照的肺样本组成的数据分析显示,肺纤维化患者的C1簇基因表达显著降低,C2和C3簇基因表达显著增加^[6]。其中单核细胞衍生的肺泡巨噬细胞C1簇发挥促纤维化作用^[7]。有推论认为C2簇是肺损伤后到肺纤维化病变过程中出现的过渡态。另外,肺纤维化单细胞测序数据分析显示,成纤维细胞也分为A、B、C三簇。而且巨噬细胞和成纤维细胞之间的旁分泌相互作用维持成纤维细胞增殖和组织纤维化,C2

簇细胞通过产生Pdgf-aa促进成纤维细胞迁移或增殖证明了这一理论。该研究将博来霉素诱导肺纤维化小鼠中分离并培养2 d含C2簇巨噬细胞的培养基与从相同小鼠中分离含C1簇巨噬细胞的培养基相比,发现C2簇的培养基增强了成纤维细胞的迁移能力。与C1簇培养基相比,Pdgf-aa的抗体阻断抑制了含C2簇培养基中成纤维细胞的增殖,表明成纤维细胞迁移或增殖依赖于C2簇巨噬细胞分泌的Pdgf-aa^[8]。上述研究应用单细胞测序技术发现了巨噬细胞、成纤维细胞的新细胞亚型及在肺纤维过程中发挥的作用,对进一步探究肺纤维化疾病发生发展新的分子机制具有重要作用。

1.2 内皮细胞:为了探索肺纤维化疾病发展中内皮细胞的作用,Liu X等^[9]通过单细胞测序技术来研究博来霉素诱导的大鼠肺纤维化中内皮细胞(Endothelial cell, EC)的异质性。他们对2 181个内皮细胞(479个来自对照肺的细胞,1 702个来自BLM处理肺的细胞)进行了重点分析,并确定了五个不同的内皮细胞亚群。进一步的分析表明,这些内皮细胞亚群参与了与肺损伤和纤维化相关的生物学过程,如“血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)的产生”、“血管生成的调节”、“单核细胞趋化”和“细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)结合”。还发现标记为a簇的内皮细胞在纤维化肺组织中扩张,表现出促纤维化表型,并可能通过与基质细胞等的潜在联系在肺纤维化中发挥关键作用。该研究还通过肺纤维化中内皮细胞、巨噬细胞和基质细胞之间的通信分析,揭示了内皮细胞在募集单核细胞、诱导成纤维细胞增殖以及促进细胞外基质的产生方面都具有重要作用。有学者研究表明内皮-间充质转化(EndMT)参与了纤维化的发病机制^[10],而该研究使用单细胞测序技术分析了EndMT相关基因的表达水平,却发现在五个内皮细胞亚群中的表达没有显著差异。因此,单细胞测序技术不仅能够鉴别新的细胞亚群、明确亚群的生物学过程,还可以用来检验以前的研究成果。

2 肝纤维化

2.1 肝星状细胞:又叫伊东细胞、贮脂细胞、脂肪细胞、肝窦周细胞(Hepatic stellate cell, HSC),是肝脏非常重要的非肝细胞类型之一。HSC产生和分泌许多不同的细胞因子和生长因子来维持肝脏稳态并调节肝损伤后的肝再生^[11]。肝损伤后,HSC会通过表达细胞外基质 α -平滑肌肌动蛋白

(α -SMA)和I型胶原的基因,同时减少过氧化物酶增殖物激活受体 γ (PPAR γ)等基因的表达,激活为肌成纤维细胞(Myofibroblast, MFB)^[12]。肝星状细胞激活转化成为肌成纤维细胞和细胞外基质(ECM)蛋白沉积是肝纤维化的主要病理表现。Dobie R等^[13]使用单细胞测序技术分析肝纤维化的证据也充分证明了肝星状细胞是肝损伤肝纤维化小鼠模型中主要的胶原产生细胞。Zhang W等^[14]使用单细胞测序技术分析四氯化碳(CCl₄)诱导的肝纤维化小鼠的肝星状细胞,共确定了8个HSC亚群。该研究分析显示,HSC1簇表达与细胞增殖相关的基因,如CDC20,这表明HSC1簇可能代表活化HSC群体的早期活化阶段,而HSC2、HSC3和HSC4是衍生自HSC1的主要中间HSC簇,HSC5和HSC6是晚期至终末期HSC群体。这揭露了肝损伤后HSC激活转化的轨迹,为肝损伤肝纤维化进展过程中HSC向肌成纤维细胞转化的深入研究提供了重要参考依据。

2.2 肌成纤维细胞: Krenkel的研究团队将肝纤维化小鼠体内静息的肝星状细胞和肌成纤维细胞,与体外培养的肌成纤维细胞通过单细胞测序技术进行分析比较,发现静息的肝星状细胞形成以高血小板衍生生长因子受体 β (PDGFR β)表达为特征的同质群体,而体内和体外的肌成纤维细胞则分裂成以 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、胶原或免疫标记物为特征的异质群体。除此之外,该研究还发现肌成纤维细胞分为四个亚群,即MFB I、MFB II、MFB III、MFB IV,其中MFB III亚群与增殖的成纤维细胞关系最为密切^[15]。研究数据证明了肌成纤维细胞的异质性,同时也表明了肝纤维化中存在功能相关的亚群。单细胞测序技术在肝脏上的应用从单个细胞水平为肝脏细胞谱系多样性提供了前所未有的分子证据,同时也揭示了肝纤维化相关的细胞亚型及其功能等,为了解肌成纤维细胞在肝纤维化发生和发展中的作用提供了新的参考方向^[16]。

3 心肌纤维化

3.1 成纤维细胞: 心肌纤维化是心肌损伤过程中许多非心肌细胞,包括成纤维细胞、内皮细胞等去取代坏死或凋亡的心肌细胞进而修复损伤的适应性反应。但当这种机制失代偿时,非心肌细胞会导致心脏组织僵硬和功能受损,严重时可导致心力衰竭和死亡^[17]。Wan J等^[18]使用单细胞测序技术对心肌纤维化慢性心力衰竭小鼠的非心肌细胞进行研究,该研究标注了9种非心肌细胞,包括B细胞、内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、NK细胞、中性粒细胞、周细胞、平滑肌细胞和T细胞,为心肌纤维化的研究奠定了细胞基础。心肌成纤维细胞在心肌纤维化中发挥着关键作用。心肌缺血后,成纤维细胞被激活,发生纤维化反应,导致胶原蛋白产生修复心肌^[19],而其过度增殖和活化会导致病理性心肌纤维化。在单细胞测序技术的支持下研究人员将成纤维细胞分为6个亚组,包括Fib_0、Fib_1、Fib_2、Fib_3、Fib_4和Fib_5。其中,Fib_0簇的细胞比例变化最

为显著,其细胞数量显著增加。功能富集分析表明,Fib_0簇中差异表达的基因主要富集胶原合成功能,揭示了这个亚簇与心肌纤维化过程密切相关。基于单细胞测序数据心脏内皮细胞根据不同的转录特征被分为5个簇,End_0、End_1、End_2、End_3和End_4,其中End_2可能是与细胞外基质的黏附和迁移有关的细胞,与心肌纤维化有着密不可分的关系。基于单细胞测序数据的心肌纤维化心力衰竭小鼠的细胞-细胞间通信分析为我们提供细胞类型之间的多边通信网络,帮助我们深入了解和掌握信号传输的整个过程,从而形成动态的疾病发展轨迹。在9种非心肌细胞类型通信检测中,成纤维细胞和内皮细胞与其他细胞的配体-受体关系最为显著。在心肌纤维化心力衰竭晚期,成纤维细胞与其他细胞之间的信号交流明显减弱,这可能是由于成纤维细胞在心力衰竭晚期阶段整体过度衰老所致。相比之下,心力衰竭晚期内皮细胞和巨噬细胞与其他细胞之间的交流增强,这表明心肌纤维化致心力衰竭晚期的活跃细胞可能是内皮细胞和巨噬细胞^[20]。上述研究结果进一步表明,基于单细胞测序数据和细胞间通信分析揭示的新细胞簇及其信号网络在心肌纤维化进展中起着不可或缺的作用。

3.2 IL-11与成纤维细胞: Obana M等^[21]对心脏纤维化小鼠进行了单细胞测序分析,发现IL-11和IL-11受体均在成纤维细胞中富集,并且IL-11在产生细胞外基质促进心肌纤维化的成纤维细胞亚群中高度表达。研究数据表明IL-11在心肌成纤维细胞中具有强烈的促纤维化作用,可以增加肌成纤维细胞和细胞外基质的产生、运动、收缩和侵袭。与之前的研究者提出的IL-11通过转录激活剂减轻心肌梗死后的心脏纤维化结论相反^[22]。因此,利用单细胞测序技术对生物分子等进行进一步分析与研究为探究心肌纤维化机制提供新的证据非常重要。

4 肾纤维化

4.1 肌成纤维细胞: 虽然人们普遍认为肌成纤维细胞是导致纤维化的细胞,但肾脏肌成纤维细胞的起源仍然存在很大争议^[23]。根据以往学者们的研究报道,大约50%的肾脏肌成纤维细胞来源于周细胞谱系^[24]。然而,另一半的起源仍不清楚,有的认为肌成纤维细胞来源近端管状上皮细胞^[25],也有认为来源于循环祖细胞的,还有报道肾脏肌成纤维细胞的35%源自骨髓来源的间充质细胞^[26]。此外,纤维细胞和巨噬细胞也被认为是肾脏肌成纤维细胞的祖细胞。为了验证肌成纤维细胞的来源,Kramann R等^[27]进行单细胞测序分析,实验数据反映了肌成纤维细胞的异质性,进一步证明了单核细胞来源在肾纤维化中占肌成纤维细胞的一小部分,而大多数肾脏肌成纤维细胞来源于间充质细胞,如周细胞和成纤维细胞。

4.2 肾小管上皮细胞: Rudman-Melnick V等^[28]使用单细胞测序技术揭示缺血再灌注诱导肾纤维化研究中鉴定了肾细胞群,包括足细胞、肾小管上皮细胞、Henle环、收集管细胞、内皮细胞、周细胞、巨噬细胞、T细胞和基质/周

细胞等,还在近端小管检测到肾损伤时纤维化标志物基因 *Colla1*、*Vim*、*Fnl*升高。也有研究表明肾小管上皮细胞周期停滞和成纤维细胞活化是纤维化的早期触发因素^[29]。有学者利用单细胞测序技术进一步揭示了DAB2基因在肾脏中仅表达于肾小管上皮细胞与巨噬细胞,将肾小管上皮细胞上的DAB2基因敲除后可以减缓肾脏纤维化进程。这项研究表明了肾小管上皮细胞上的DAB2基因在肾纤维化中的重要作用^[30]。以上结论反映了利用单细胞测序技术研究肾纤维化带来的新见解,为肾纤维化机制探索提供了一定参考。

5 皮肤纤维化

5.1 增生性瘢痕:又称为肥大性瘢痕,在临床上常表现为局限于原损伤边界范围内的质韧性增厚、突起,可伴或不伴有瘙痒及疼痛。增生性瘢痕是一种以细胞外基质过度沉积为特征的异常瘢痕,难以治疗,其形成的确切机制及更好的治疗方式也一直在探索当中。宋滨宇等^[31]利用单细胞测序技术对3个正常瘢痕和3个增生性瘢痕的共计45 095个细胞进行分析,确定了16个细胞簇在不同细胞群体之间表现出高度的异质性,发现根据基因标记结果16个细胞簇分属于8种类型的细胞,分别是黑色素细胞(14簇)、朗格汉斯细胞(8、9簇)、T细胞(7、12簇)、汗腺细胞(18簇)、成纤维细胞(0、2、4、5、10、15簇)、角质形成细胞(11、13簇)、平滑肌细胞(3簇)和内皮细胞(1、6簇)。Sideek MA等^[32]在前人的基础上,利用单细胞测序技术研究了增生性瘢痕内皮细胞的异质性,鉴定了17个细胞簇。其中,血管内皮细胞由标记的7簇表示并表达PLVAP、ACKR1和SELE;还发现增生性瘢痕皮肤中血管内皮细胞占比较正常皮肤约高出两倍。

5.2 瘢痕疙瘩:Deng CC等^[33]通过使用单细胞测序技术探索瘢痕疙瘩中成纤维细胞的异质性,结果表明瘢痕疙瘩成纤维细胞可以分为4个亚群:分泌型乳头状细胞、分泌型网状细胞、间充质细胞和促炎细胞。其中,与正常瘢痕组织相比,瘢痕疙瘩中间充质成纤维细胞亚群的百分比显著增加。基于单细胞测序数据,他们分析了配体-受体间相互作用介导的细胞-细胞通信,观察到在瘢痕疙瘩中,间充质成纤维细胞和其他细胞之间的相互作用最为丰富,这表明间充质成纤维细胞在瘢痕疙瘩形成中发挥着重要作用。Liu X等^[34]对瘢痕疙瘩皮肤组织和邻近相对正常组织的28 064个细胞进行了单细胞测序分析。揭示了瘢痕疙瘩组织中成纤维细胞和血管内皮细胞亚群的扩增显著,反映出它们与瘢痕疙瘩的发病机制密切相关。他们的研究结果强调了TGF β 和Eph-ephrin信号通路在瘢痕疙瘩异常纤维化中的作用。确定了可能参与瘢痕疙瘩成纤维细胞纤维化过程的关键调节因子,如TWIST1、FOXO3和SMAD3。

5.3 硬皮病:也称系统性硬化症(Systemic sclerosis, SSc),是一种免疫介导的风湿性疾病,皮肤纤维化是SSc的显著标志。根据皮肤纤维化的范围可以将SSc患者分为两个群:其一,局限性皮肤SSc(lSSc),皮肤纤维化局限于肘

部、膝盖或面部;其二,弥漫性皮肤SSc(dSSc),涉及四肢、躯干,甚至全身。有不少学者用单细胞测序技术研究了SSc患者皮肤成纤维细胞亚群的异质性。然而调节SSc纤维化的主要驱动因素和基本机制在很大程度上仍然未知。为了进一步探索系统性硬化症的发生机制,Gur C等^[35]对56例健康对照和97例处于疾病不同阶段的SSc患者的皮肤和血液样本进行了单细胞测序分析。结果发现成纤维细胞呈高度多样化的转录状态,注释了10个不同的成纤维细胞亚群。表达COCH的成纤维细胞(Fibro_COCH)是皮肤中成纤维细胞的主要亚群之一,它表达特定的ECM成分促进皮肤纤维化形成。

单细胞测序技术在皮肤纤维化方面的新发现,在一定程度上补充了皮肤纤维化发病机制研究在单个细胞层面的欠缺,将为我们更好地探索皮肤纤维化提供宝贵的线索。

6 其他纤维化疾病

Psaila B等^[36]利用单细胞测序方法发现骨髓纤维化(Myelofibrosis, MF)患者的造血干、祖细胞不同于健康人, MF患者的造血干、祖细胞高表达巨核细胞相关的基因(VWF、ITGA2B/CD41),并存在表达PF4(较成熟巨核细胞的分子标记)和转化生长因子(Transforming growth factor beta, TGF- β)的祖细胞亚群。表明MF患者的造血干、祖细胞可向巨核细胞系特异性分化。同时,通过比对MF患者和健康人分化成熟的巨核细胞发现, MF患者的巨核细胞高表达编码细胞外基质蛋白的基因促进纤维化形成,同时又产生肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)抑制胶原蛋白的沉积,提示MF的发生是促纤维化因子和抗纤维化因子之间相互作用的结果。这些发现为骨髓纤维化的进一步研究带来了重要的价值。

7 小结

单细胞测序技术突破组织细胞平均水平的局限性,从单个细胞层面鉴别细胞异质性、揭示细胞亚型及其作用。该技术在肺纤维化、肝纤维化、心肌纤维化、肾纤维化、皮肤纤维化等疾病中的应用,分析了间质细胞的异质性,识别出了更多的细胞亚群及其表达的促纤维化机制,为进一步研究纤维化疾病潜在的发病机制提供了重要的参考价值。

[参考文献]

- [1]Henderson N C, Rieder F, Wynn T A, et al. Fibrosis: from mechanisms to medicines[J]. *Nature*, 2020,587(7835):555-566.
- [2]Nanchahal J, Hinz B. Strategies to overcome the hurdles to treat fibrosis, a major unmet clinical need[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016,113(27):7291-3729.
- [3]Peng W, Lei Z, Yu L, et al. Research progress of nintedanib in fibrotic diseases[J]. *Guangxi Med J*, 2021, 43(6):757-767.
- [4]Ruyu L, Shasha H, Yuan Z, et al. Research progress of single-cell RNA sequencing technology in dermatological applications[J]. *Chin*

- J Analyti Chem, 2022,50(12):1813-1821.
- [5]Luecken M D, Theis F J. Current best practices in single-cell RNA-seq analysis: a tutorial[J]. Mol Syst Biol, 2019,15(6):8746.
- [6]Yang I V, Coldren C D, Leach S M, et al. Expression of cilium-associated genes defines novel molecular subtypes of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Thorax, 2013,68(12):1114-1121.
- [7]Ramachandran P, Dobie R, Wilson-Kanamori J R, et al. Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level[J]. Nature, 2019,575(7783):512-518.
- [8]Aran D, Looney A P, Liu L, et al. Reference-based analysis of lung single-cell sequencing reveals a transitional profibrotic macrophage[J]. Nat Immunol, 2019,20(2):163-172.
- [9]Liu X, Qin X, Qin H, et al. Characterization of the heterogeneity of endothelial cells in bleomycin-induced lung fibrosis using single-cell RNA sequencing[J]. Angiogenesis, 2021,24(4):809-821.
- [10]Malli F, Koutsokera A, Paraskeva E, et al. Endothelial progenitor cells in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: an evolving concept[J]. PLoS One, 2013,8(1):53-65.
- [11]Friedman S L. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver[J]. Physiol Rev, 2008,88(1):125-172.
- [12]Higashi T, Friedman S L, Hoshida Y, et al. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017,121:27-42.
- [13]Dobie R, Wilson-Kanamori J R, Henderson B E P, et al. Single-cell transcriptomics uncovers zonation of function in the mesenchyme during liver fibrosis[J]. Cell Rep, 2019,29(7):1832-1847.
- [14]Zhang W, Conway S J, Liu Y, et al. Heterogeneity of Hepatic Stellate Cells in Fibrogenesis of the Liver: Insights from Single-Cell Transcriptomic Analysis in Liver Injury[J]. Cells, 2021,10(8):21-29.
- [15]Krenkel O, Hundertmark J, Ritz T P, et al. Single cell RNA sequencing identifies subsets of hepatic stellate cells and myofibroblasts in liver fibrosis[J]. Cells, 2019,8(5):503.
- [16]MacParland S A, Liu J C, Ma X Z, et al. Single cell RNA sequencing of human liver reveals distinct intrahepatic macrophage populations[J]. Nat Commun, 2018,9(1):4383.
- [17]Pinto A R, Ilinykh A, Ivey M J, et al. Tallquist, Revisiting cardiac cellular composition, Circ[J]. Res, 2016,118(3):400-409.
- [18]Wan J, Zhang Z, Tian S, et al. Single cell study of cellular diversity and mutual communication in chronic heart failure and drug repositioning[J]. Genomics, 2022,114(3):1103-1122.
- [19]Shinde A V, Frangogiannis N G. Mechanisms of fibroblast activation in the remodeling myocardium, Curr[J]. Pathobiol, 2017,5(2):145-152.
- [20]Schafer S, Viswanathan S, Widjaja A A, et al. IL-11 is a crucial determinant of cardiovascular fibrosis[J]. Nature, 2017,552(7683):110-115.
- [21]Obana M, Maeda M, Takeda K, et al. Therapeutic activation of signal transducer and activator of transcription 3 by interleukin-11 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. Circulation, 2010,121(5):684-691.
- [22]El Agha E, Kramann R, Schneider R K, et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic disease[J]. Cell Stem Cell, 2017,2:166-177.
- [23]Duffield J S. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis[J]. J Clin Invest, 2014, 124(6):2299-2306.
- [24]Kriz W, Kaissling B, Le Hir M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy?[J]. J Clin Invest, 2011,121(2):468-474.
- [25]Menon M C, Ross M J. Epithelial-to-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in renal fibrosis: a new twist on an old tale[J]. Kidney Int, 2016,89(2):263-266.
- [26]Kramann R, Dirocco D P, Maarouf O H, et al. Matrix producing cells in chronic kidney disease: origin, regulation, and activation[J]. Curr Pathobiol Rep, 2013,1(4):13-26.
- [27]Kramann R, Machado F, Wu H, et al. Parabiosis and single-cell RNA sequencing reveal a limited contribution of monocytes to myofibroblasts in kidney fibrosis[J]. JCI Insight, 2018,3(9):e99561.
- [28]Rudman-Melnick V, Adam M, Potter A, et al. Single-cell profiling of AKI in a murine model reveals novel transcriptional signatures, profibrotic phenotype, and epithelial-to-stromal crosstalk[J]. J Am Soc Nephrol, 2020,12:2793-2814.
- [29]Ferenbach D A, Bonventre J V. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD[J]. Nat Rev Nephrol, 2015,11(5):264-276.
- [30]Yang L, Besschetnova T Y, Brooks C R, et al. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury[J]. Nat Med, 2010,16(5):535-543.
- [31]Song B, Liu W, Zhu Y, et al. Deciphering the contributions of cuproptosis in the development of hypertrophic scar using single-cell analysis and machine learning techniques[J]. Front Immunol, 2023,20(14):1207522.
- [32]Sideek M A, Teia A, Kopecki Z, et al. Co-localization of LTBP-2 with FGF-2 in fibrotic human keloid and hypertrophic scar[J]. J Mol Histol, 2016,47(1):35-45.
- [33]Deng C C, Hu Y F, Zhu D H, et al. Single-cell RNA-seq reveals fibroblast heterogeneity and increased mesenchymal fibroblasts in human fibrotic skin diseases[J]. Nat Commun, 2021,12(1):3709.
- [34]Liu X, Chen W, Zeng Q, et al. Single-cell RNA-sequencing reveals lineage-specific regulatory changes of fibroblasts and vascular endothelial cells in keloids[J]. J Invest Dermatol, 2022,142(1):124-135.
- [35]Gur C, Wang S Y, Sheban F, et al. LGR5 expressing skin fibroblasts define a major cellular hub perturbed in scleroderma[J]. Cell, 2022,185(8):1373-1388.
- [36]Psaila B, Wang G, Rodriguez-Meira A, et al. Single-cell analyses reveal megakaryocyte-biased hematopoiesis in myelofibrosis and identify mutant clone-specific targets[J]. Mol Cell, 2020,78(3):477-492.

[收稿日期]2023-08-03

本文引用格式：云娇, 谢如欣, 张师玮, 等. 单细胞测序技术在纤维化疾病中的应用进展[J]. 中国美容医学, 2023, 33(12): 192-196.