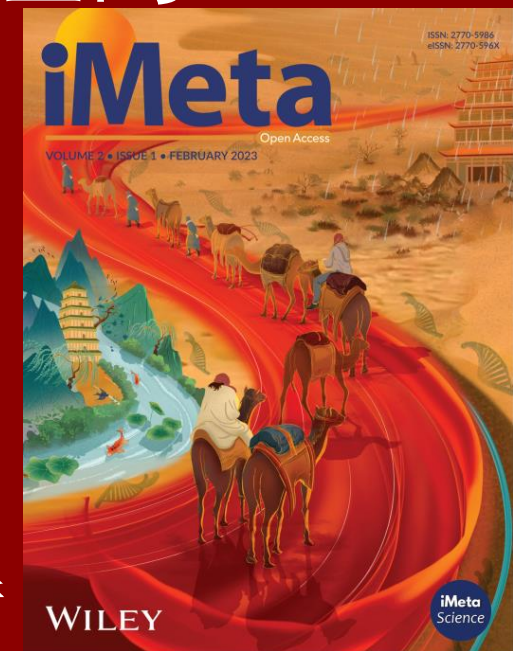




构建肝脏转录组学细胞特异性表达模型 结合临床参数解析慢乙肝患者肝内炎症的 形成因素

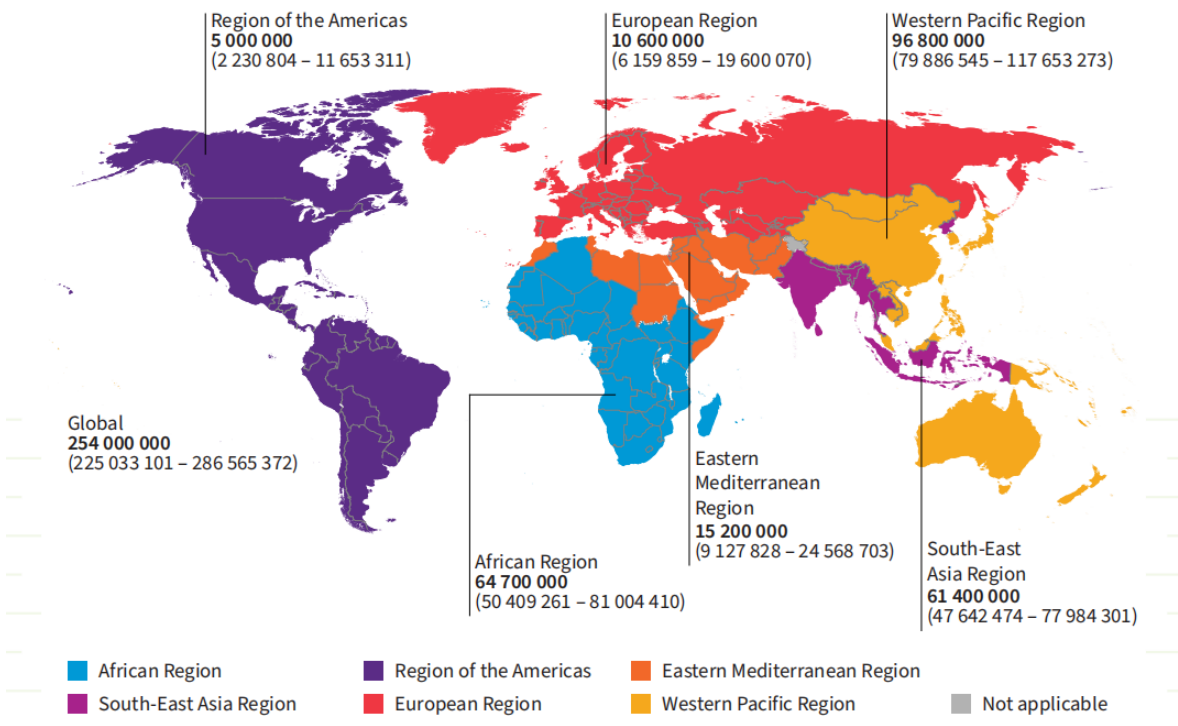
王俊^{1,2,3#}, 李倩^{1,2#}, 邱源旺^{3#}, Simo Kitanovski⁴, 汪成¹,
张晨霞³, 李发红⁵, 李晓光³, 张振锋⁶, 黄利华³,
张继明^{5*}, Daniel Hoffmann^{4*}, 陆蒙吉^{1,2,3*}, 卢洪洲^{1*}

1.深圳国家感染性疾病临床医学研究中心 2.德国埃森大学医院病毒研究所
3.复旦大学附属华山医院国家传染病医学中心 4.江南大学附属无锡五院临床医学研究中心

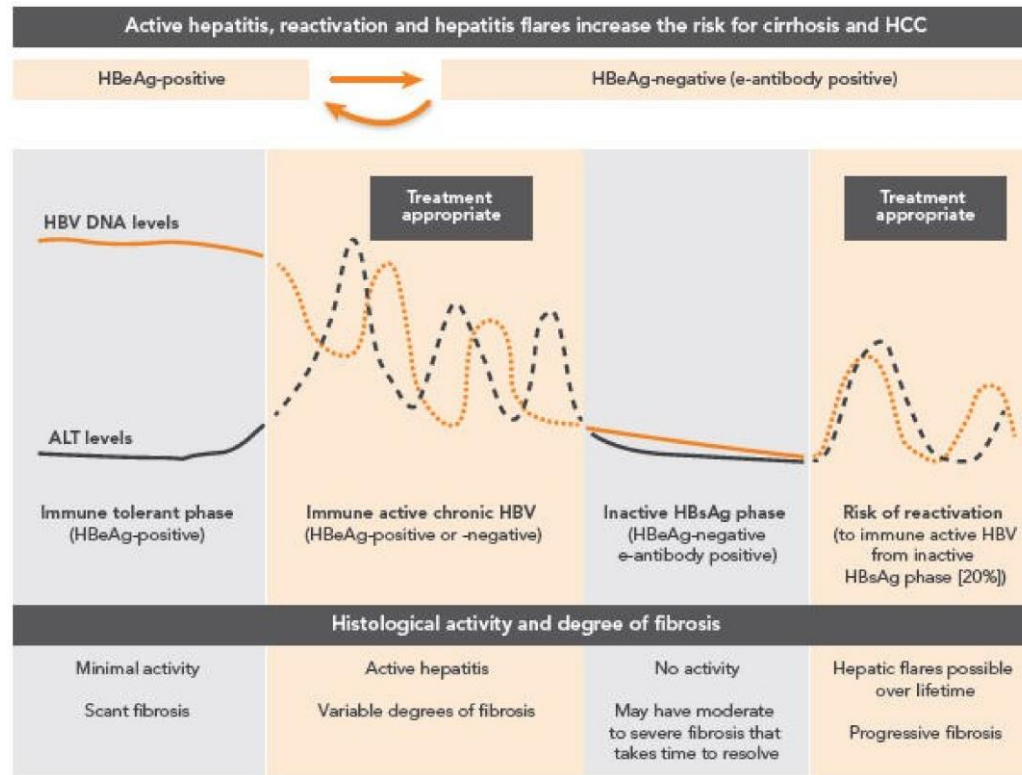


Jun Wang, Qian Li, Yuanwang Qiu, Simo Kitanovski, Chen Wang, Chenxia Zhang, Fahong Li, et al
2024. Cell-type specific expression analysis of liver transcriptomics with clinical parameters to decipher the cause of
intrahepatic inflammation in chronic hepatitis B. *iMeta* 3: e221. <https://doi.org/10.1002/imt2.221>

2022年世卫组织统计各区域的慢性乙型肝炎 (CHB) 流行病例数



慢性乙型肝炎感染的自然史分期



https://www.who.int/docs/default-source/searo/hiv-hepatitis/training-modules/07-hbv-natural-history.pdf?sfvrsn=520b7c01_2

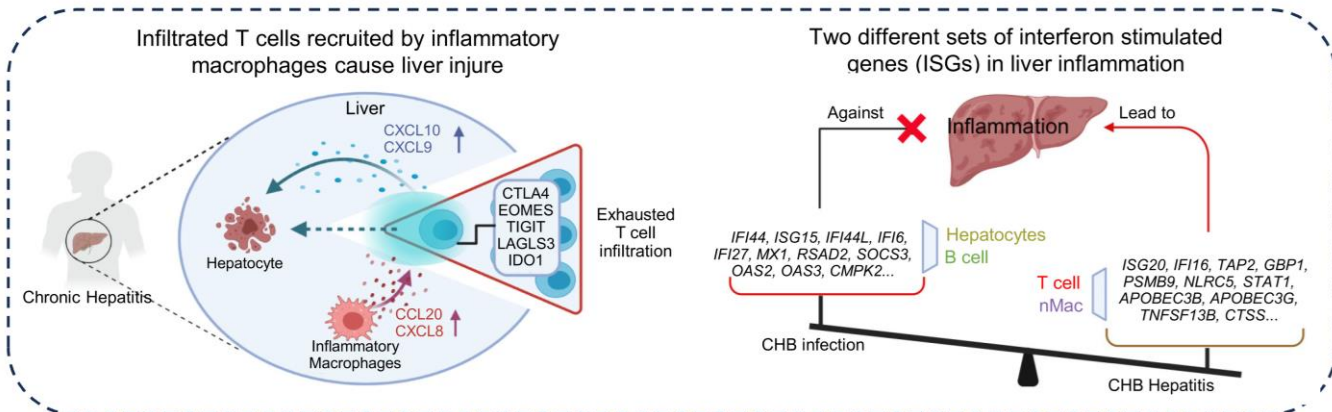
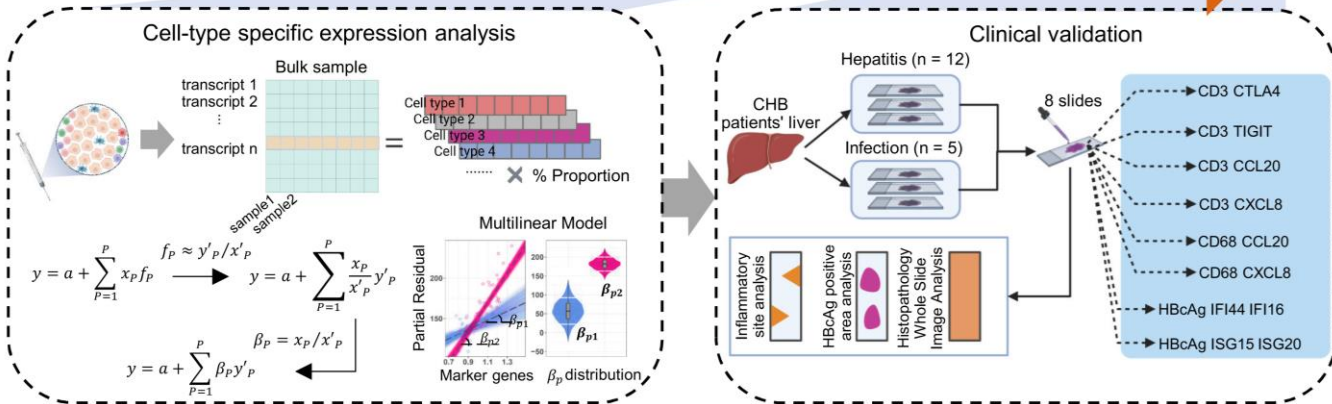
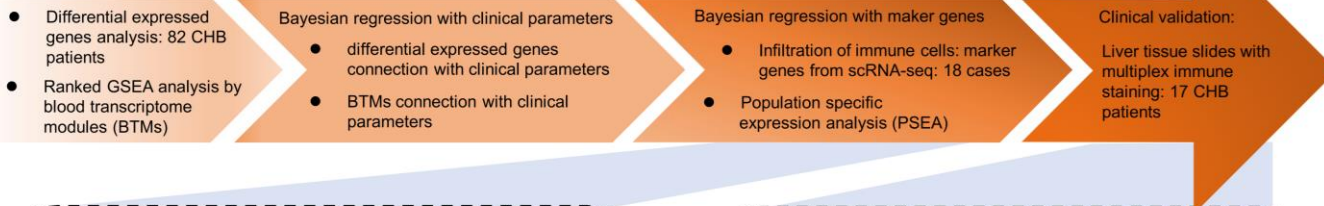
乙型肝炎仍然是对人类健康的重大威胁

核苷（酸）类似物联合干扰素等抗病毒疗法被广泛使用，但这些治疗方法无法根除病毒，由于缺乏直接针对肝脏炎症的干预方法，实现CHB的功能性治愈仍是一大挑战。

- 慢性乙型肝炎病毒感染的自然病程复杂。
- 在持续的乙型肝炎病毒感染中，宿主的免疫反应未能控制病毒，可能会发生进行性的肝损伤、肝硬化和癌症。
- 然而，慢性乙型肝炎中的肝脏炎症形成机制尚未完全明了。

亮点

Multi-omics research (bulk transcriptome, single-cell sequencing, clinical parameters)



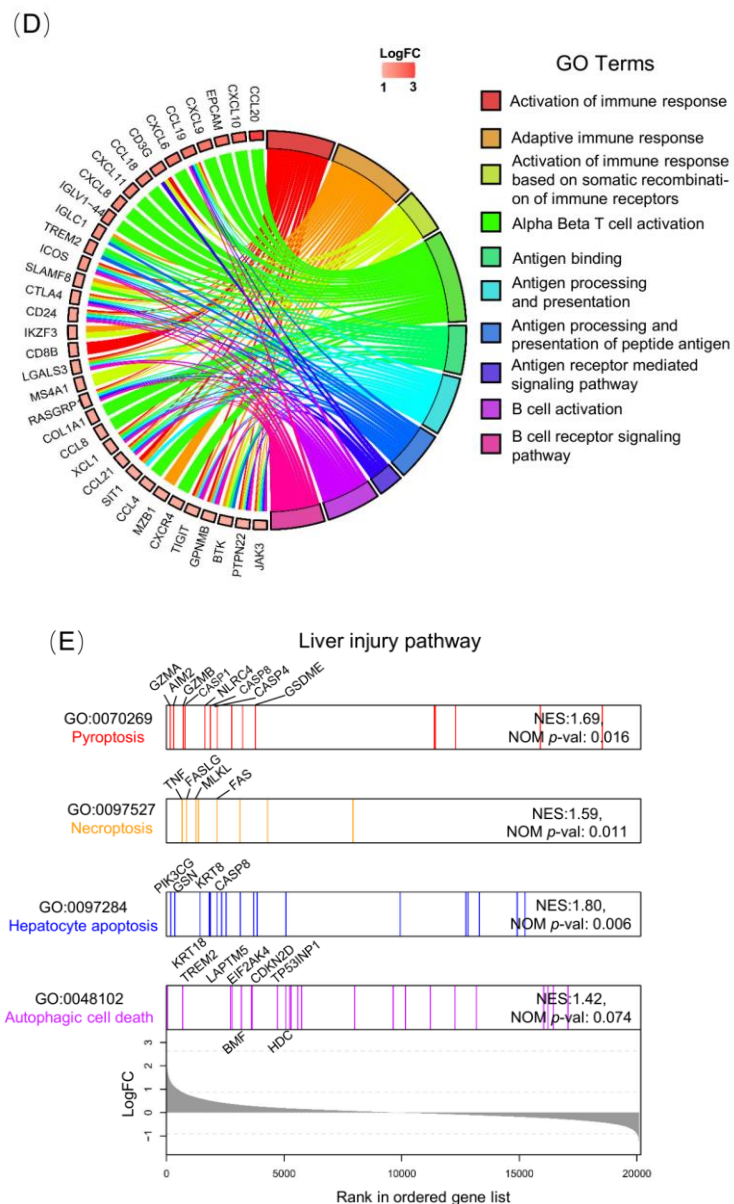
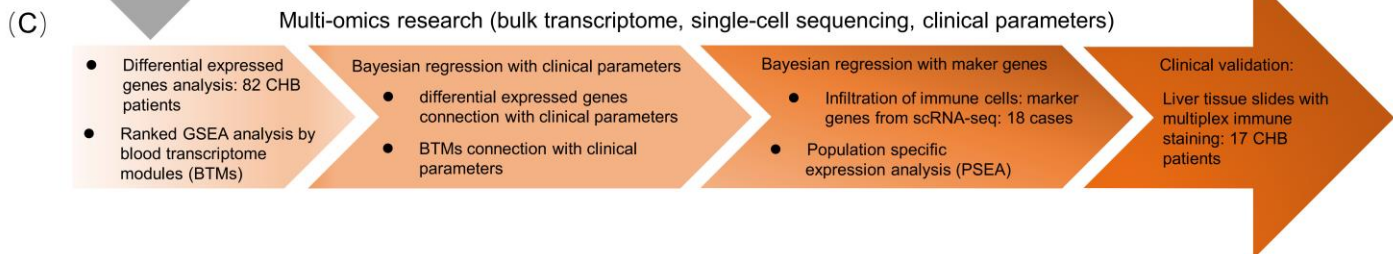
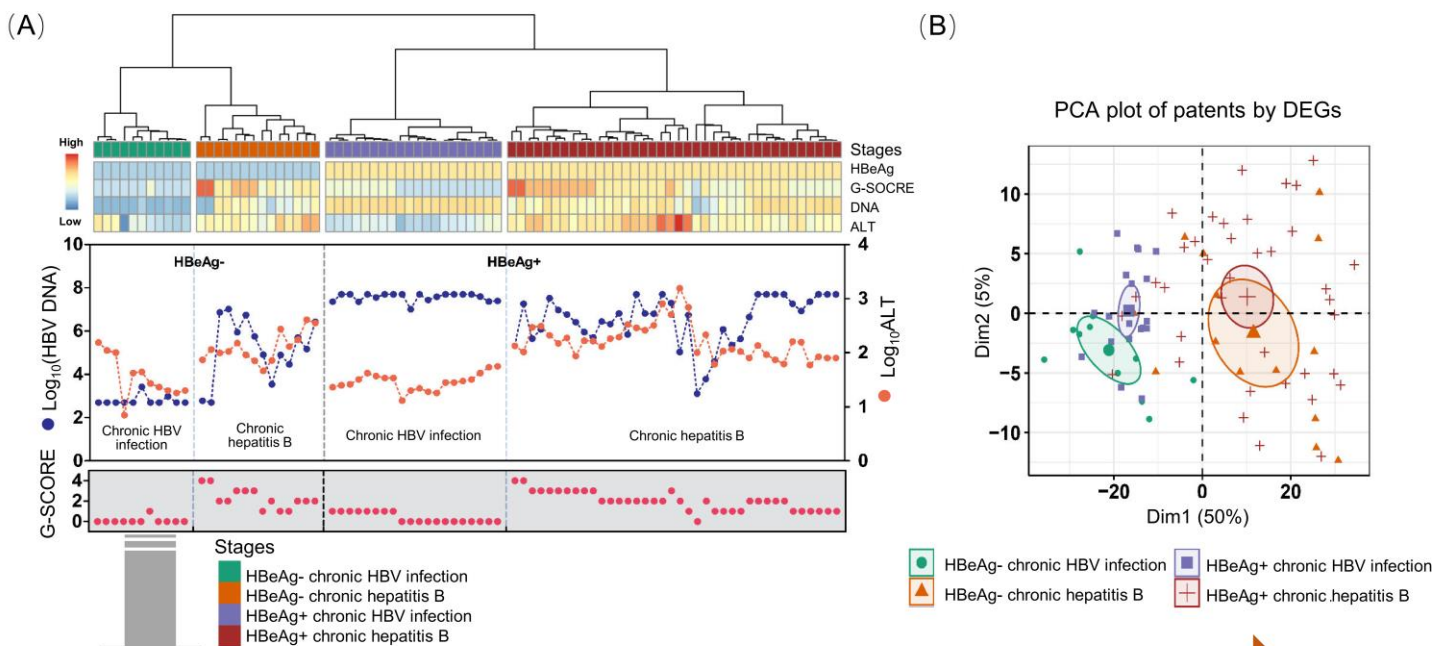
- 本研究结合肝脏穿刺组织转录组数据、单细胞测序数据和临床数据，通过贝叶斯回归分析，从多组学角度探索慢性乙型肝炎（CHB）肝内炎症的形成因素。
- 巨噬细胞分泌如CCL20和CXCL8等趋化因子，招募免疫耗竭型T淋巴细胞（高表达CTLA4、TIGIT等）进入肝脏组织。
- CHB肝脏炎症期，肝细胞内的先天免疫受到抑制，阻碍了干扰素刺激基因（ISGs）启动抗病毒效应。
- 浸润肝组织的T细胞和巨噬细胞中天然免疫通路的激活，如干扰素通路的活化，进一步加剧了炎症的形成。

结果一

图 1

● CHB患者在四个临床阶段的聚类

● 慢性肝炎中上调的肝内基因

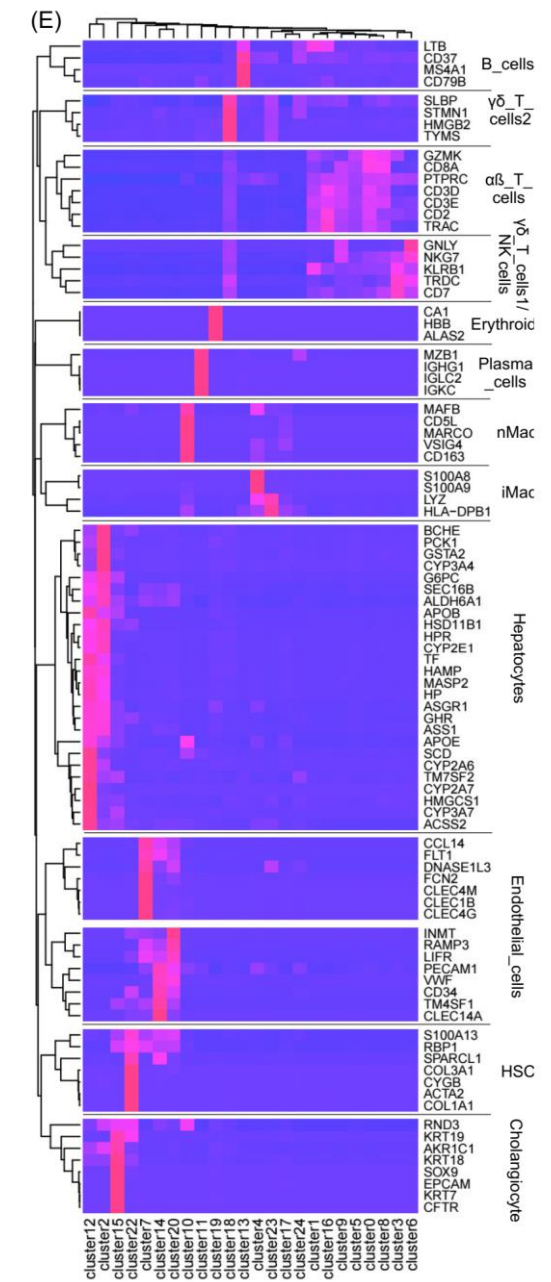
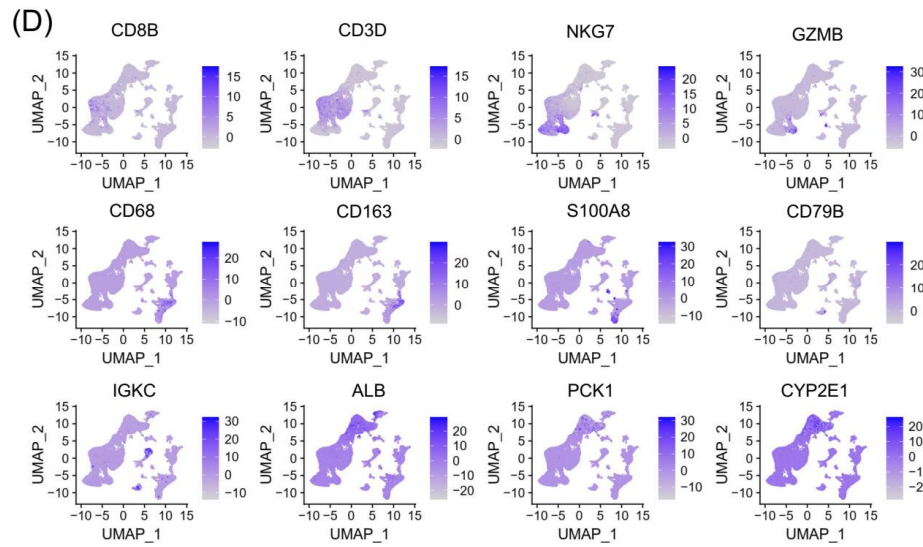
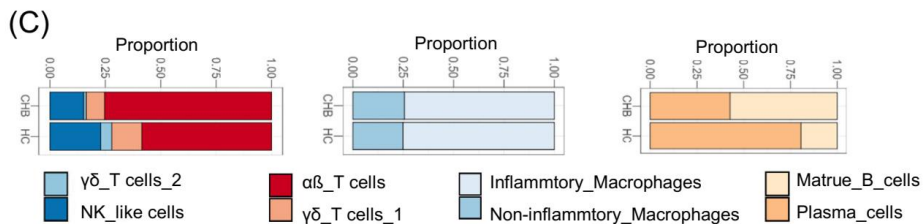
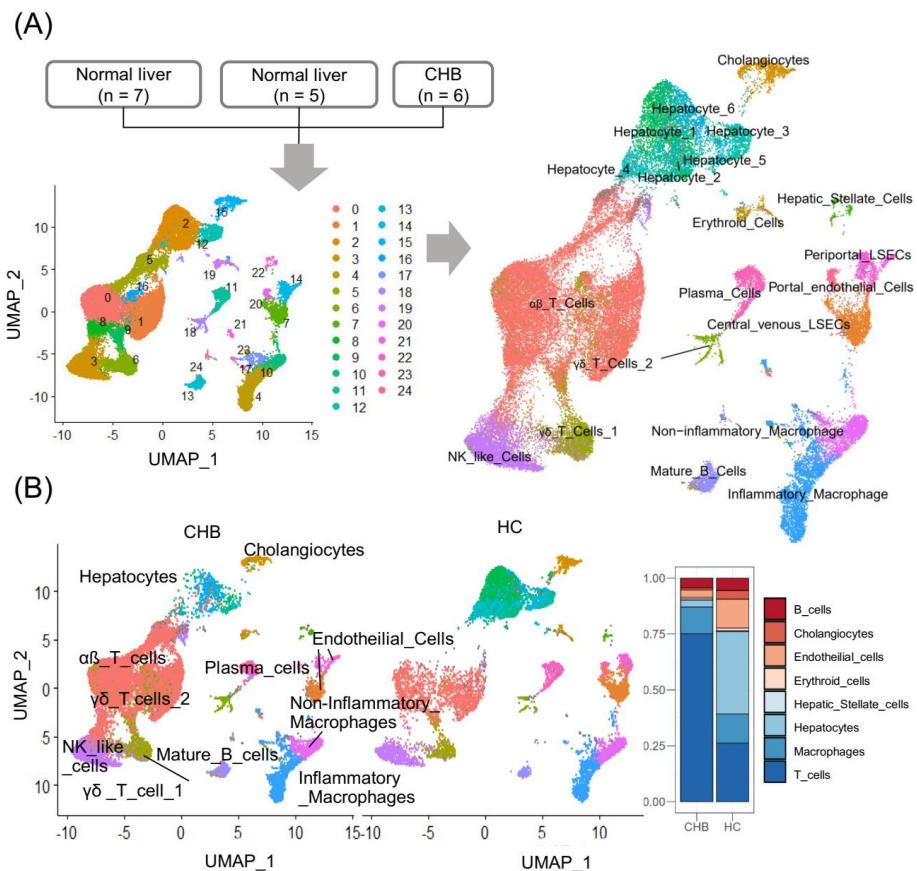


这些发现确认了宿主免疫反应与CHB炎症阶段肝损伤之间的关联

结果二

图 2

● 定义肝内各细胞类型的标记基因

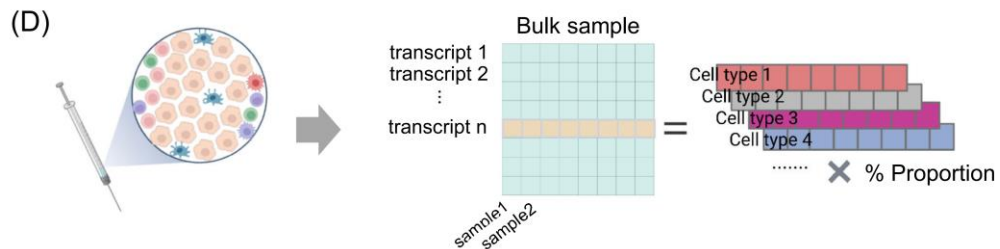
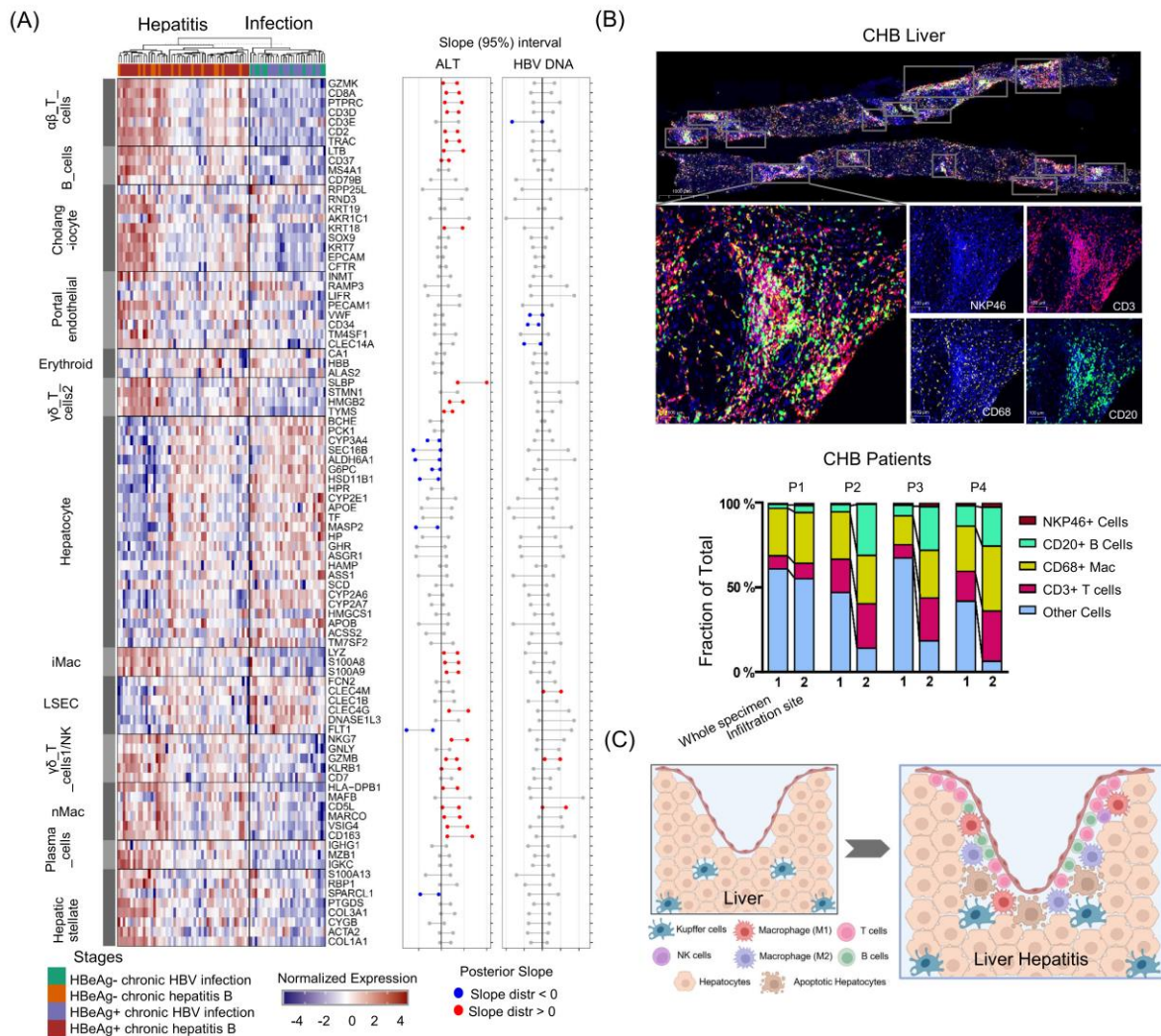


基于单细胞RNA测序数据的肝脏细胞类型特异性标志基因

结果三

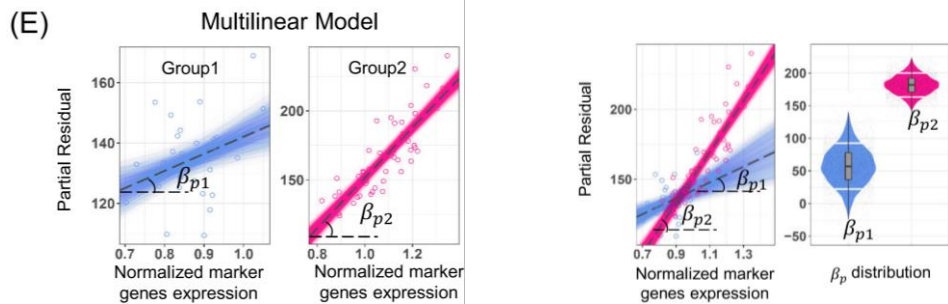
图3

慢性乙型肝炎 (CHB) 中的免疫细胞特征及其与肝损伤的相关性



$$y = a + \sum_{p=1}^P x_p f_p \longrightarrow y = a + \sum_{p=1}^P \frac{x_p}{x'_p} y'_p \longrightarrow y = a + \sum_{p=1}^P \beta_p y'_p$$

The a is the background, P is the number of cell types.
 y is one of genes expression in the bulk sample.
 x_p , the expression of the gene if the sample contain only one population p .
 f_p is the fraction of the population p .
 x'_p , the expression of the marker genes if the sample contain only one population p .
 y'_p , the expression of the marker genes in bulk sample.

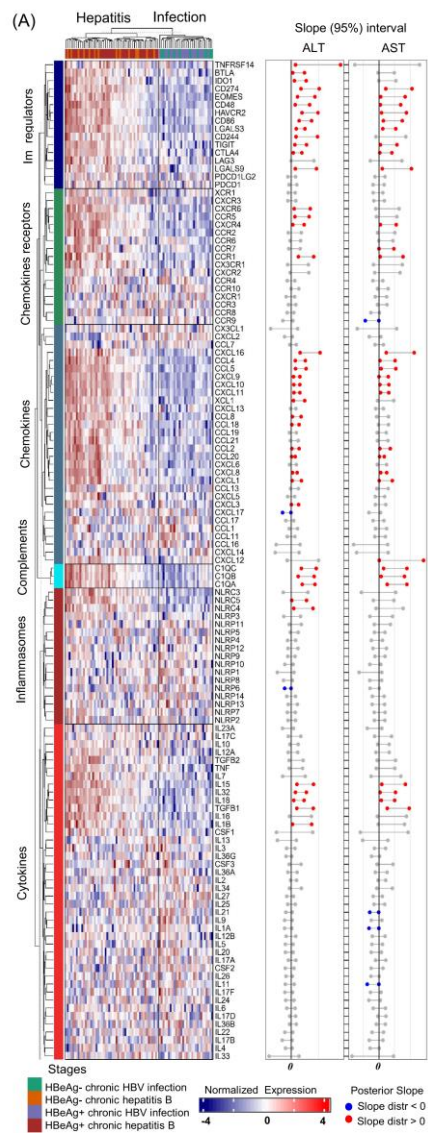


将肝组织基因表达解析为特定细胞类型在不同CHB阶段的差异表达分析

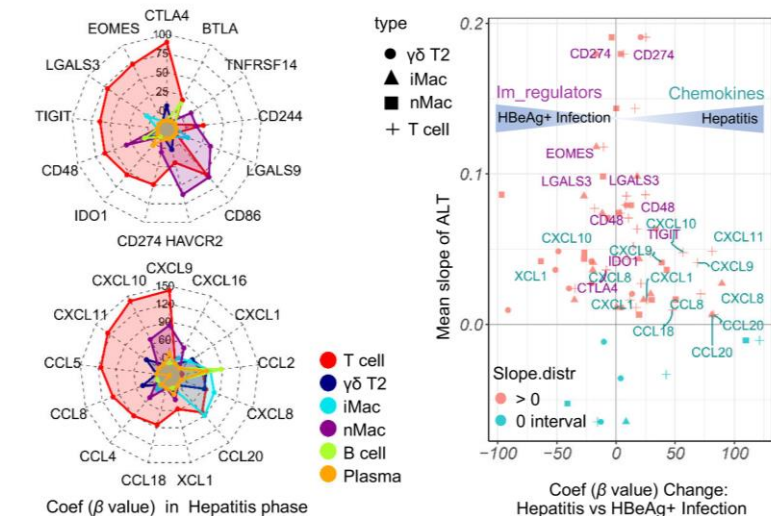
结果四

图 4

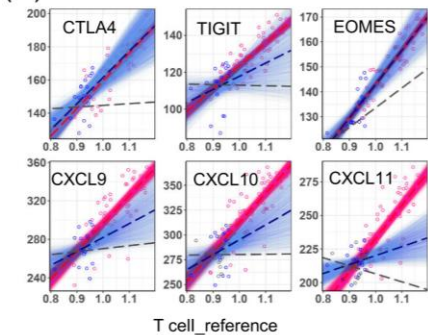
● 趋化因子和免疫耗竭标志物与肝损伤密切相关



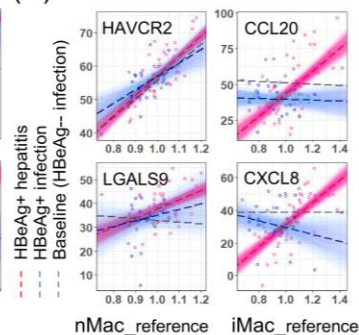
(B) Coefficient (β value) of genes into cell types



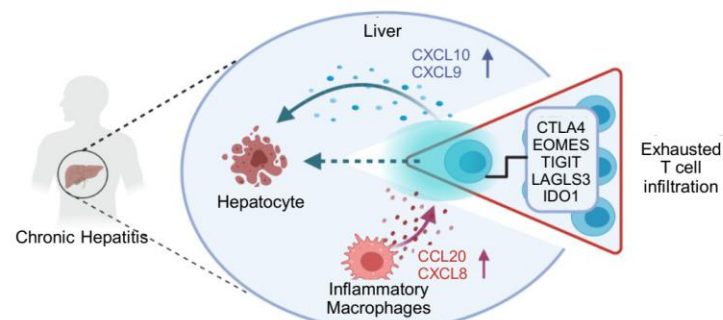
(C) Coef (β value) in Hepatitis phase



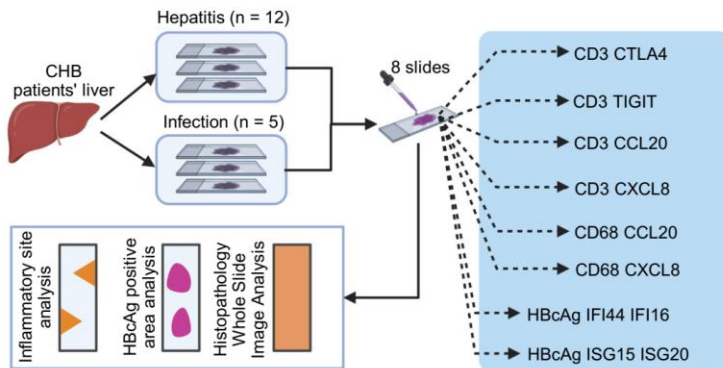
(D)



(E) Potential pathway of exhausted T cell infiltration for hepatocyte injure



(F) Workflow for Clinical histopathology validation

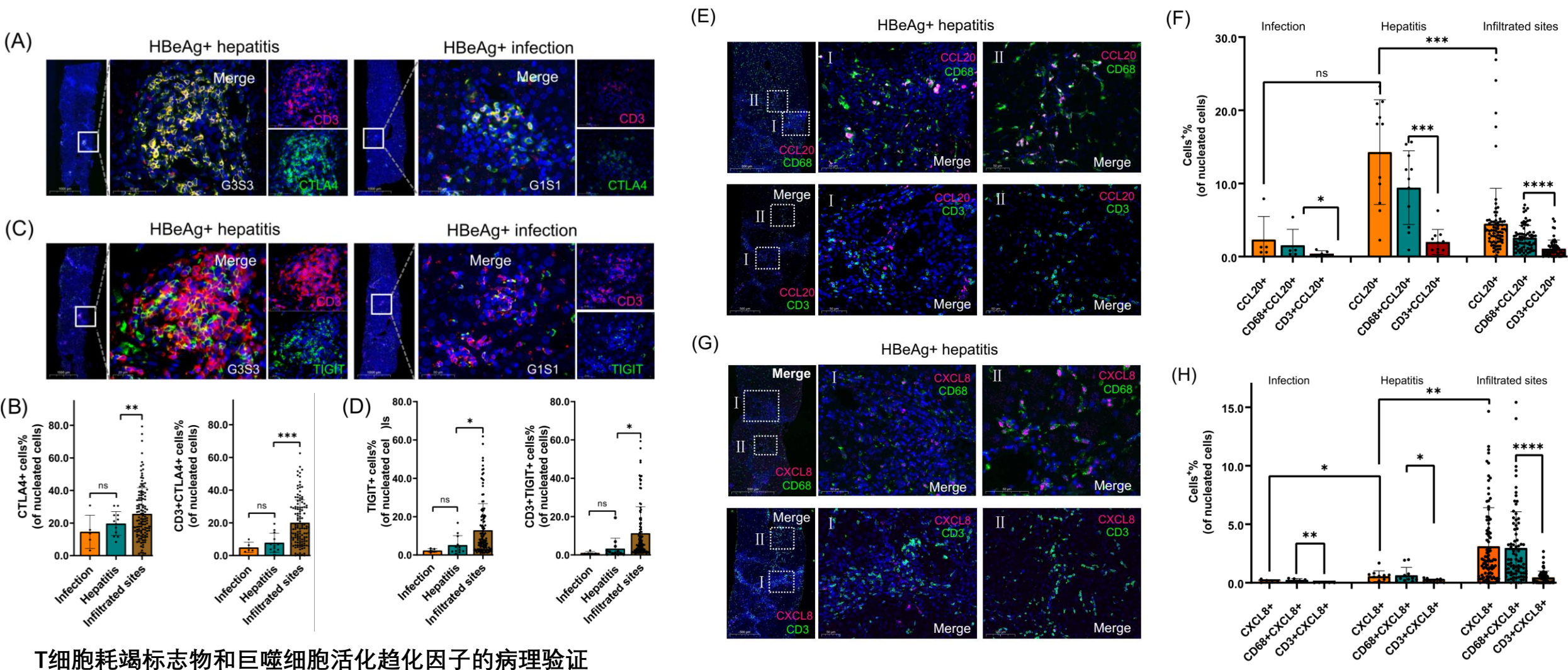


T细胞和巨噬细胞中与肝损伤相关的趋化因子和免疫负调节分子

结果五

图 5

● T细胞耗竭标志物及巨噬细胞活化相关趋化因子的病理验证



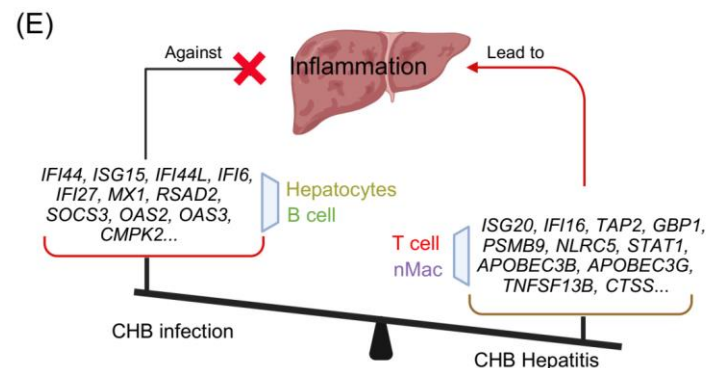
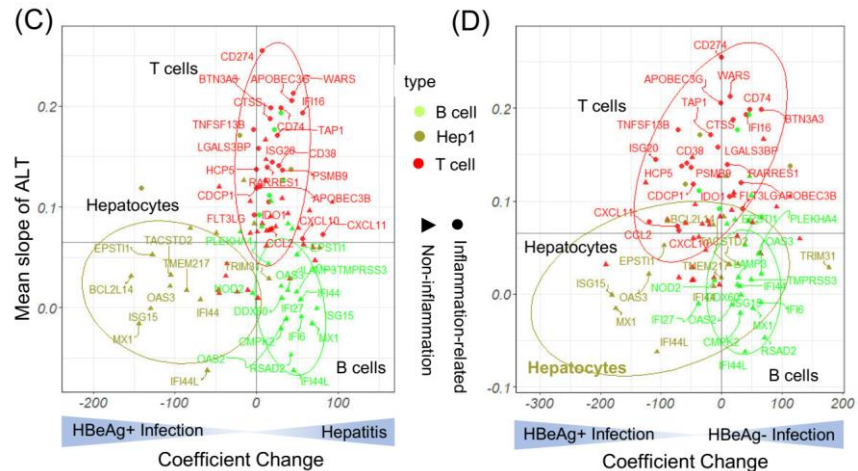
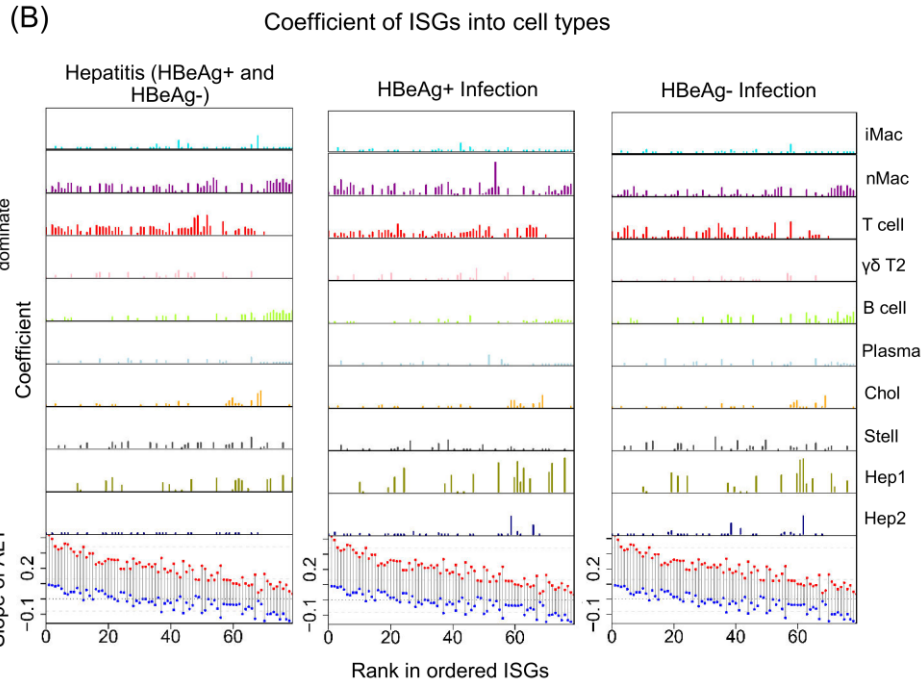
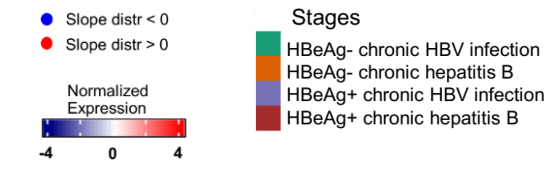
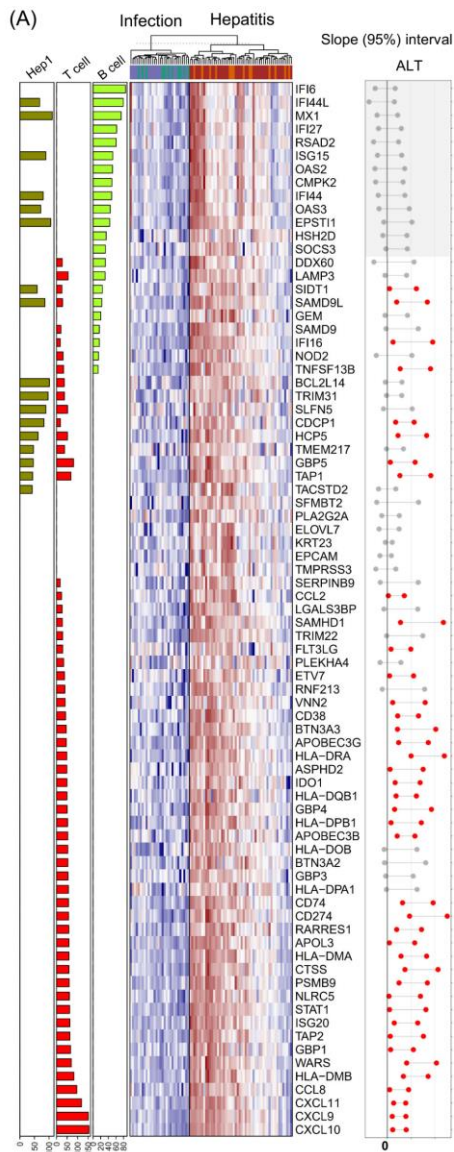
T细胞耗竭标志物和巨噬细胞活化趋化因子的病理验证



结果六

图 6

● 上调的干扰素刺激基因在CHB炎症中的不同作用

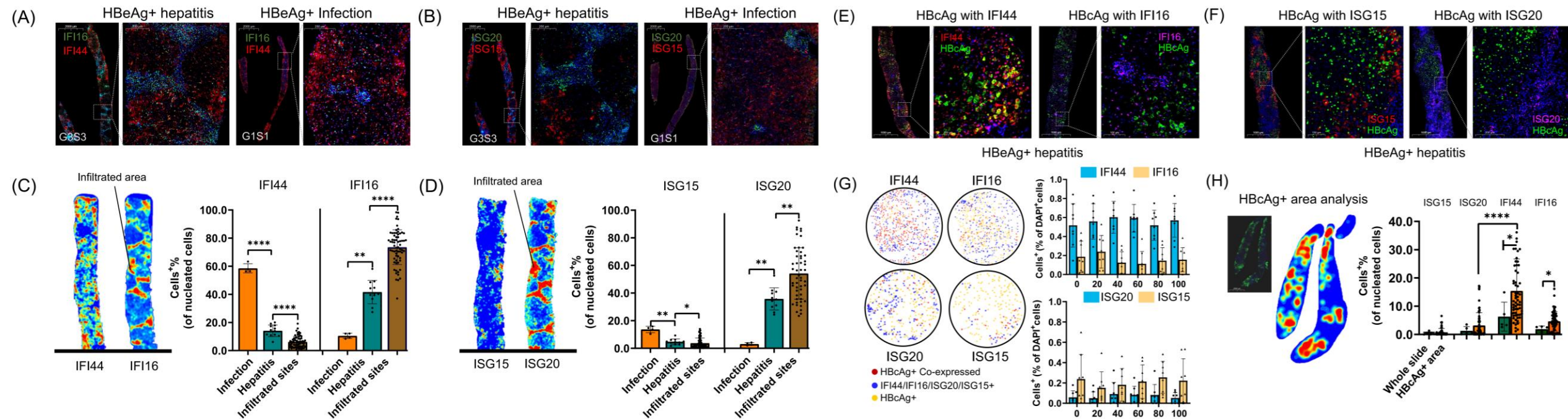


由肝细胞和B细胞表达的干扰素刺激基因，如IFI44、ISG15、MX1和OAS3等不引起炎症反应，可发挥抗炎的作用。相反，干扰素刺激基因如ISG20、IFI16、APOBEC3G等在T细胞和巨噬细胞中表达，参与肝脏炎症，损伤肝细胞

结果七

图 7

● 慢性乙型肝炎 (CHB) 肝脏中不同细胞类型特异性干扰素刺激基因的病理验证



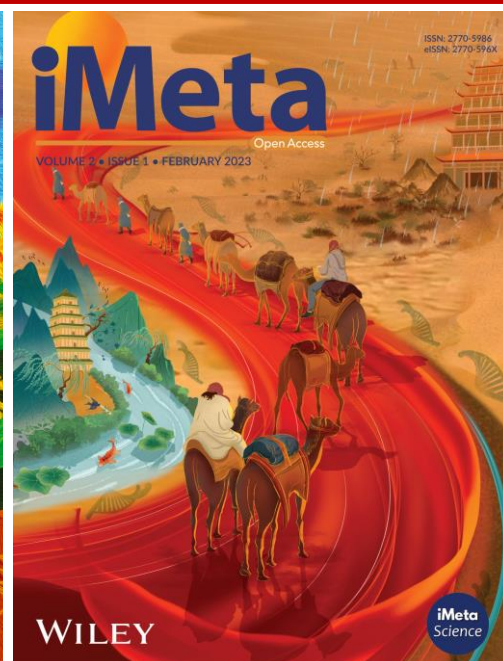
结果表明，IFI44在HBeAg阳性区域高度表达及共定位，提示HBV在不同临床状态下刺激特异的干扰素刺激基因的表达。



总结

- ❑ 在本研究中，我们建立了分析基因表达与临床参数相关性的贝叶斯线性回归模型，并筛选肝脏单细胞测序数据集中的细胞特异的标记基因，再通过PSEA模型将肝组织差异表达基因拆解为不同临床阶段特定细胞类型的差异表达。
- ❑ 我们多组学分析为耐受T细胞和巨噬细胞驱动的CHB肝脏损伤提供了证据，但未能确认CHB患者肝内T细胞免疫反应控制HBV复制的效果。T细胞中激活的ISGs在肝炎中也起到诱导或者参与的作用。B细胞和肝细胞中激活的ISGs可能对肝脏的损伤有保护作用。
- ❑ 本研究提出了实现CHB功能性治愈的三种干预策略：1. 早期阻断肝脏趋化因子分泌，包括CCL20和CXCL8。2. 通过靶向免疫检查点或激活特定B细胞亚群来调节肝内T细胞状态。3. 以肝细胞为重点的干扰素靶向治疗，诱导ISGs上调，从而发挥抗病毒和抗炎作用。
- ❑ Website: <https://www.bioincloud.tech/>

Jun Wang, Qian Li, Yuanwang Qiu, Simo Kitanovski, Chen Wang, Chenxia Zhang, Fahong Li, et al
2024. Cell-type specific expression analysis of liver transcriptomics with clinical parameters to decipher the cause of intrahepatic inflammation in chronic hepatitis B. *iMeta* 3: e221. <https://doi.org/10.1002/imt2.221>



“**iMeta**” (影响因子**23.7**)由威立、肠菌分会和数千名华人科学家出版的期刊，主编刘双江和傅静远教授。收稿范围：任何领域高影响力的研究、方法和综述，重点关注微生物组、生物信息、大数据和多组学等；影响力：[ESCI/WOS/JCR](#)、[PubMed](#)、[Google](#)、[Scopus](#)收录，**IF 23.7**位列微生物学研究期刊全球第一；时效性：外审平均21天；投稿至发表中位数57天；“**iMetaOmics**”主编赵方庆和于君教授，定位IF>10的高水平交叉学科综合期刊，欢迎投稿！



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>



office@imeta.science

imetaomics@imeta.science



投稿: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>

<https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>



宣传片



[iMeta](#)

