



单细胞转录组特征预测干燥综合征

程淑敏^{1*}, 颜玲^{1*}, 吴忆霖^{2*}, 李研^{1*}, 叶子恒^{1*}, 张圳^{3*}
黄肇辉^{3, 4*}, 莫颖倩^{3, 5*}, 杨冠^{6*}, 严海燕^{3*}, 梁军^{1*}

¹中山大学附属第七医院; ²深圳理工大学总医院

³中山大学孙逸仙纪念医院深汕中心医院; ⁴广西壮族自治区人民医院

⁵中山大学孙逸仙纪念医院; ⁶香港城市大学传染病及公共卫生学系

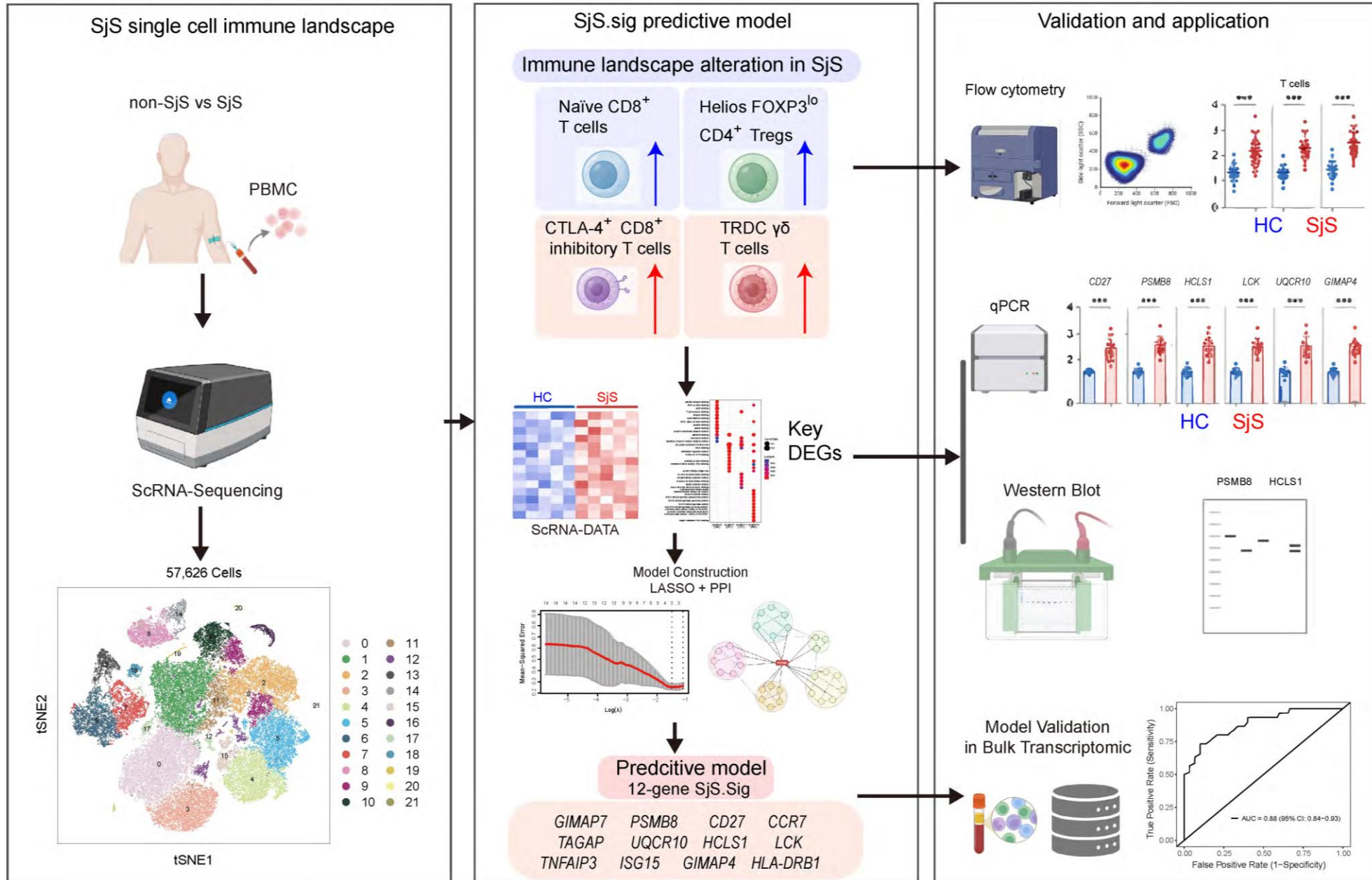


Shumin Cheng, Ling Yan, Yilin Wu, Yan Li, Ziheng Ye, Zhen Zhang, Yi Zhang, et al. 2026.

Gene expression signatures from single-cell transcriptomics predict Sjögren's syndrome.

iMetaOmics 3: e70106. <https://doi.org/10.1002/imo2.70106>

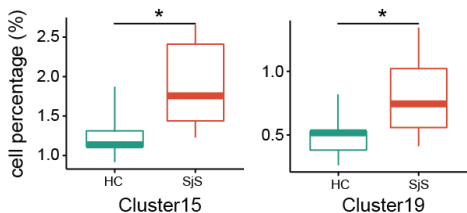
简介



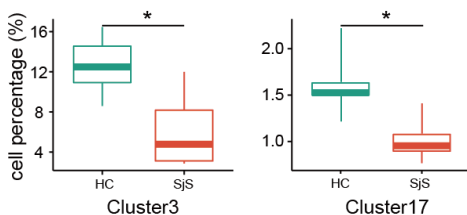


亮点

细胞亚群升高
SJS 患者中 **CTLA-4⁺ CD8⁺ 抑制性 T 细胞** 和 **TRDC $\gamma\delta$ T 细胞** 的水平显著升高



细胞亚群降低
干燥综合征 (SJS) 患者外周血中 **Naïve CD8⁺ T 细胞** 和 **Helios FOXP3^{lo} CD4⁺ Treg 细胞** 的水平显著降低



核心基因上调

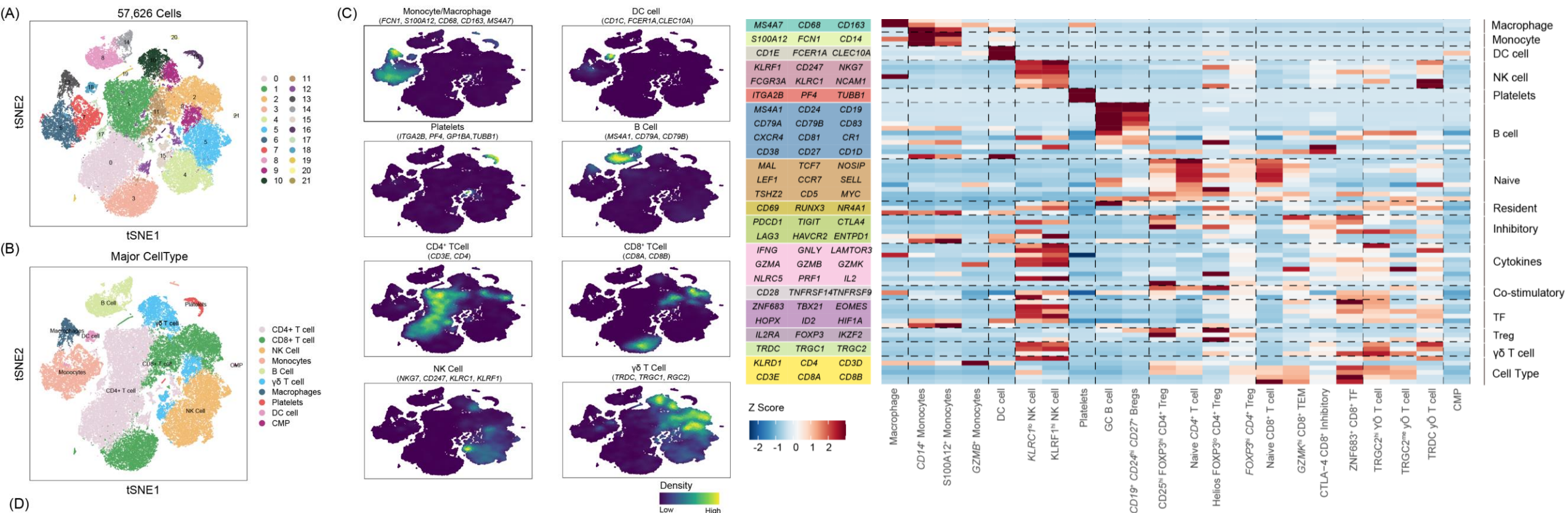
SJS 患者中 **CD27**、**PSMB8**、**HCLS1**、**LCK**、**UQCR10** 和 **GIMAP4** 等关键基因的表达水平显著上调。

模型开发与验证

基于单细胞转录组测序 (scRNA-seq) 数据, 成功构建并验证了一个用于 **SJS** 临床诊断的预测模型

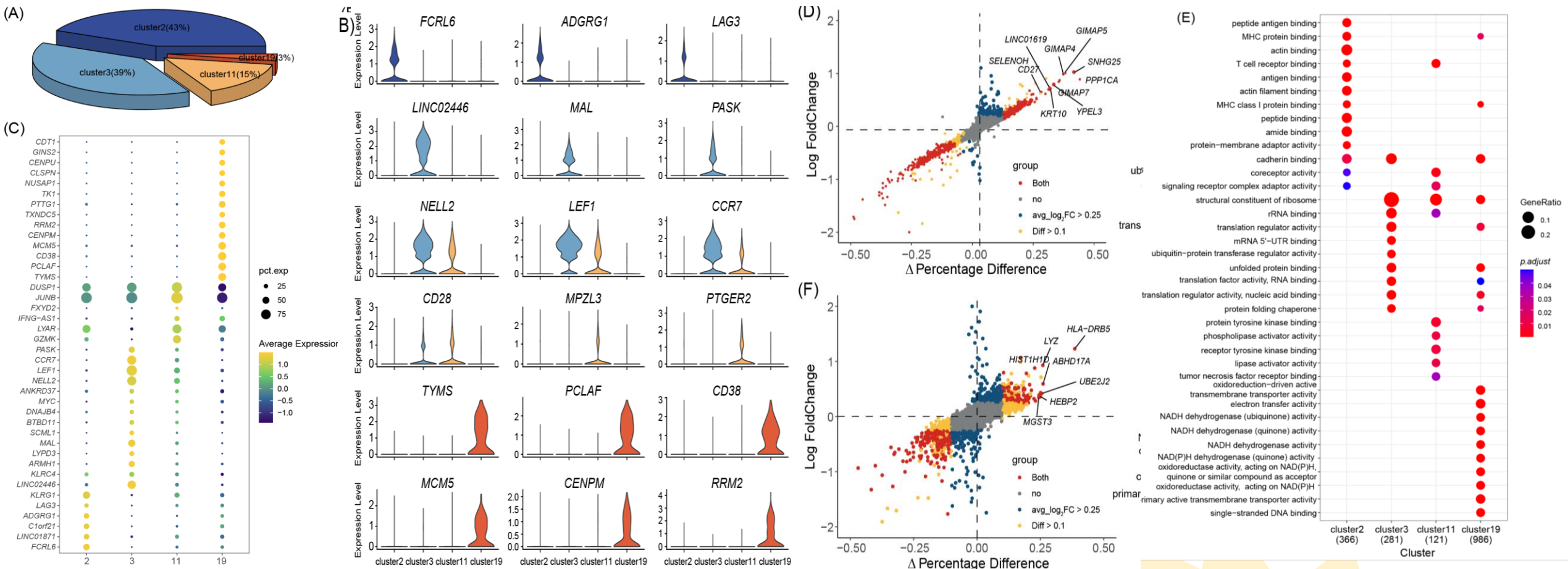


结果一：SjS 患者 PBMC 的单细胞转录组图谱与细胞聚类注释



- **数据规模**：成功捕获并分析了 57,626 个高质量单细胞数据。
- **聚类结果**：初步鉴定出 22 个原始 Cluster，并进一步整合归类为 11 类主要细胞群体。
- **精细注释**：重点对 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞进行了亚群细分，涵盖 Naive、抑制性、Treg 及 $\gamma\delta$ T 等功能亚型。
- **验证手段**：结合 Nebulosa 基因密度分布 (Density Plot) 与特征基因热图 (Heatmap)，确保了细胞群定义的生物学准确性。

结果二：核心细胞亚群的鉴定与特征表征



核心细胞亚群:

1. Naïve CD8⁺ T 细胞 (Cluster3) 和 Helios FOXP3^{lo} CD4⁺ Treg 细胞 (Cluster17) 的水平显著降低
2. TRDC $\gamma\delta$ T 细胞 (Cluster15)和CTLA-4⁺ CD8⁺ 抑制性 T 细胞 (Cluster19) 和的水平显著升高

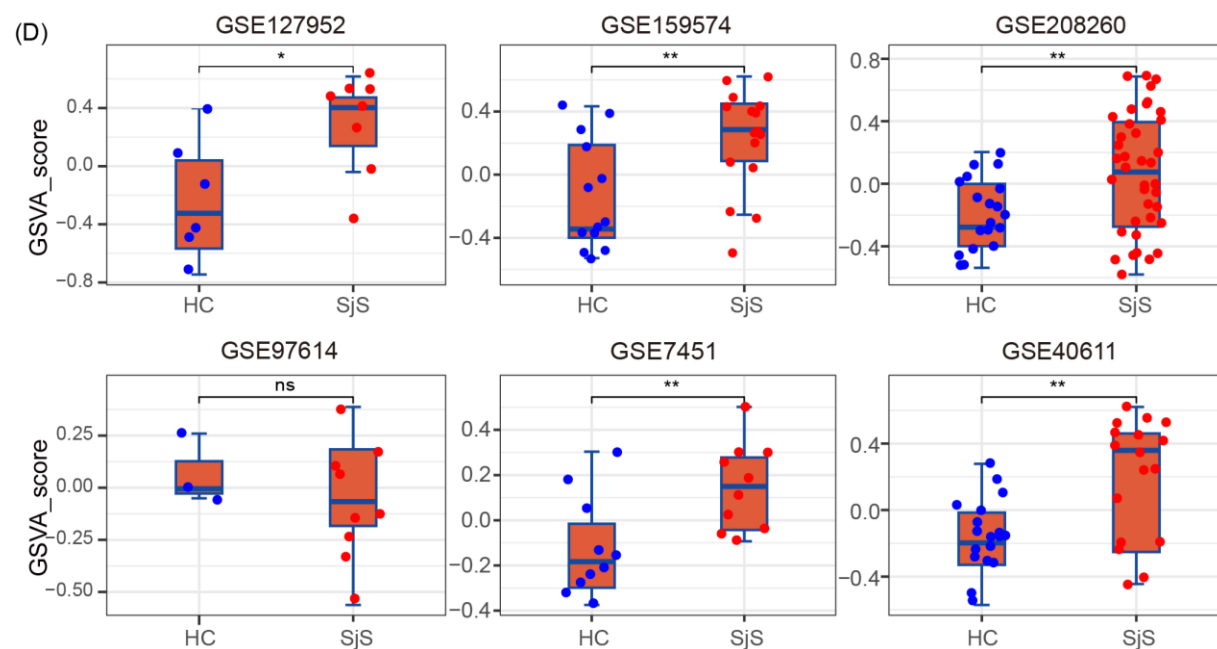
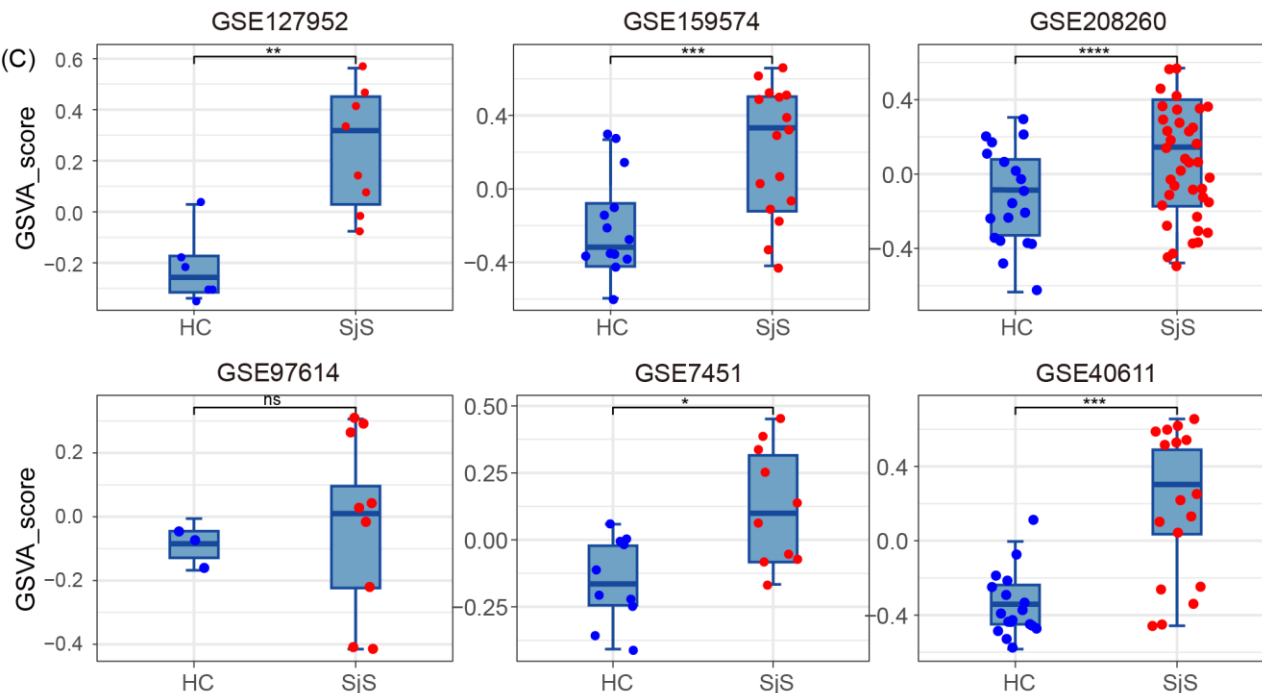
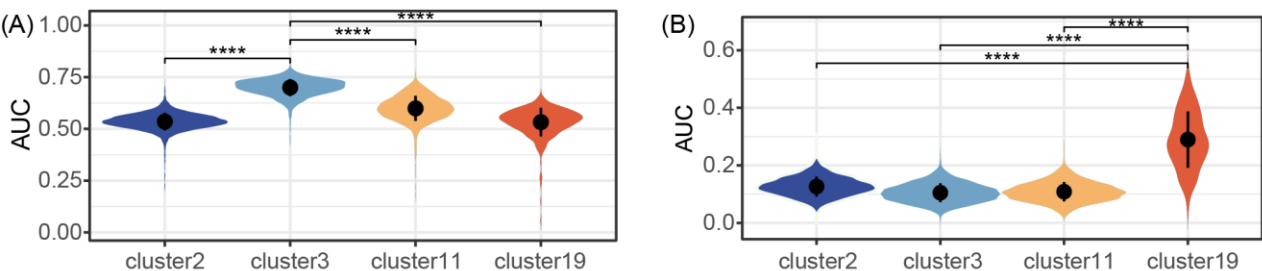
全景分析:

这里以Cluster3为例, 同样标准化基因集选择已覆盖 Cluster17、Cluster15 及 Cluster19 三个关键亚群。

核心基因集的选择: 1) Cluster 特征基因、2) 功能富集通路的特异性基因、3) Cluster中SjS高表达的差异基因。



结果三：核心细胞亚群的计算验证与外部数据集评估



单细胞水平评分 (AUC_{Cell})

通过基因集评分确定特征基因在对应亚群（如 Naïve CD8⁺ 和 CTLA-4⁺ CD8⁺ 抑制性 T 细胞）中的高活性

模型训练与筛选 (LASSO)

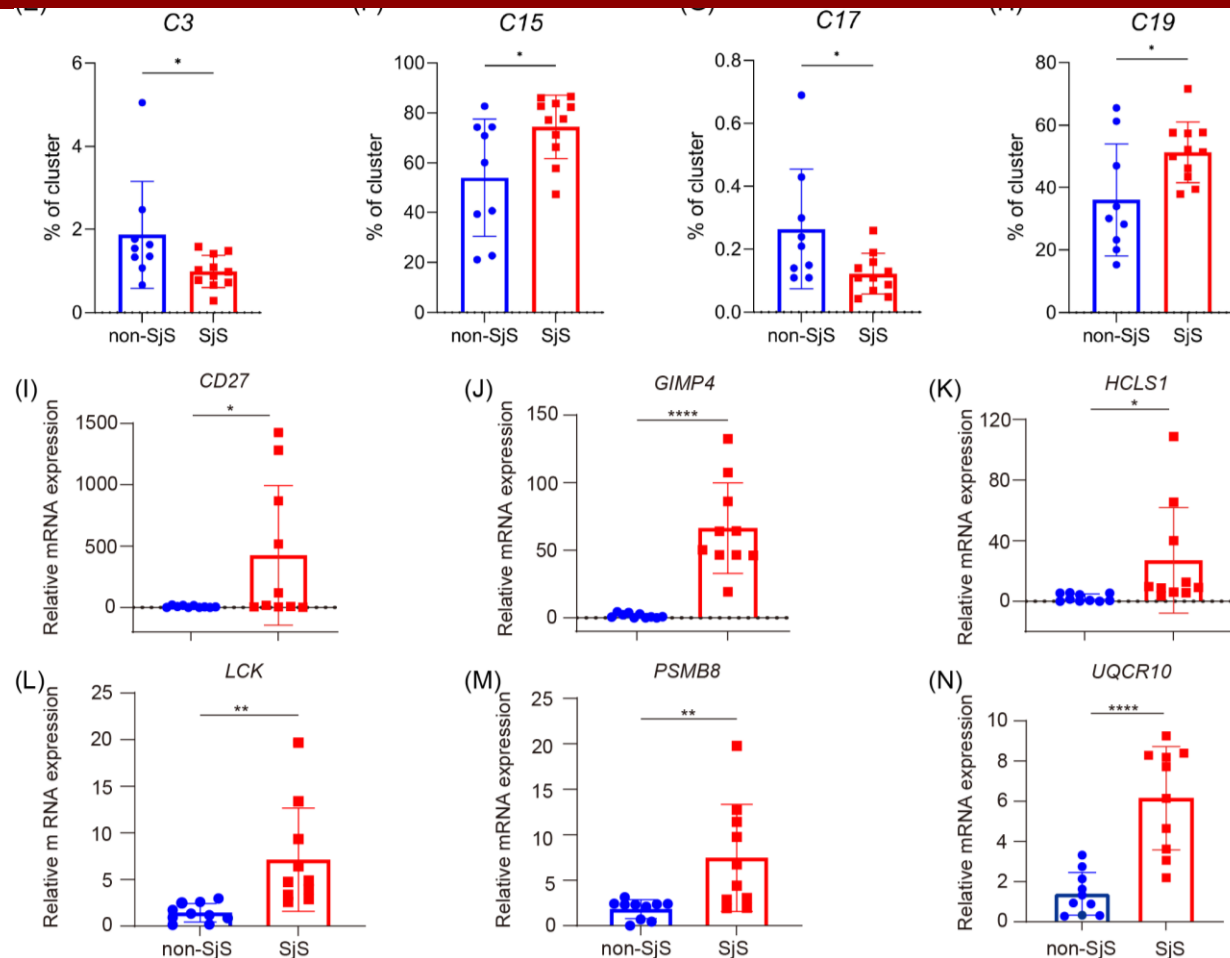
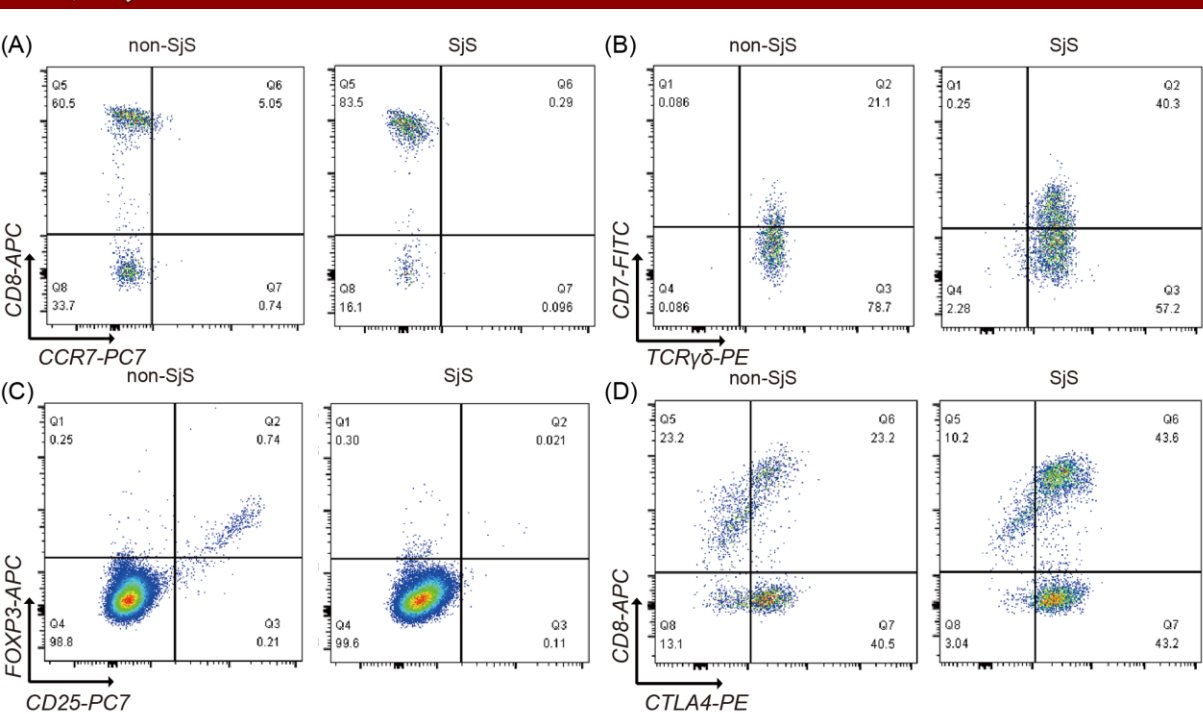
利用 LASSO 回归算法，从特征基因集于 Sjs 高表达候选基因中精练出最具代表性的基因集

基因集变异分析 (GSVA)

在 6 个公开基因表达数据集上进行验证，Sjs 患者的 GSVA 得分均高于健康组



结果四：人外周血单核细胞 (PBMC) 样本的实验验证



流式细胞术 (FACS) 分析

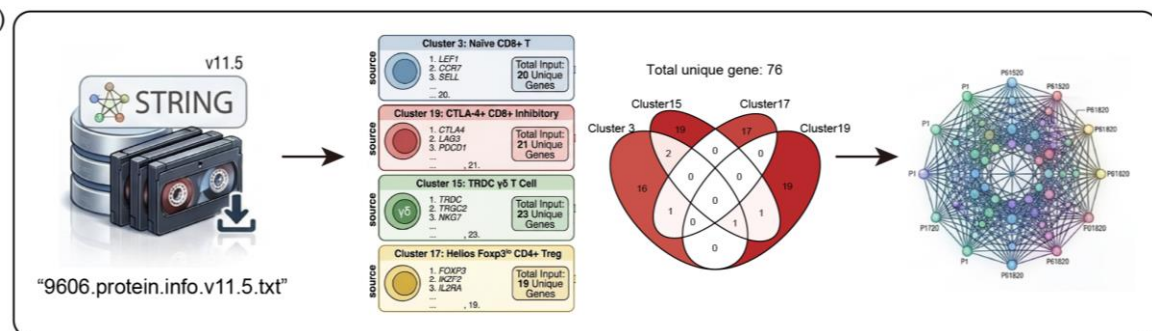
- **样本规模:** 分析了 11 名 SjS 患者与 9 名对照 (non-SjS) 的 PBMC 样本。
- **亚群比例变化:**
 - 1) 显著减少: C3 (Naïve CD8⁺ T) 和 C17 (Helios FOXP3^{lo} CD4⁺ Treg)。
 - 2) 显著增加: C15 (TRDC γδ T) 和 C19 (CTLA-4⁺ CD8⁺ 抑制性 T)。

核心特征基因 qPCR 分析

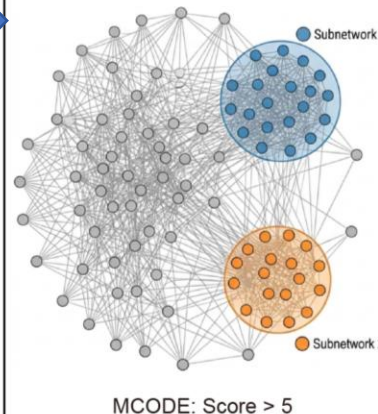
- **样本规模:** 分析了 10 名 SjS 患者与 10 名对照 (non-SjS) 的 PBMC 样本。
- **基因表达结果:** *CD27*、*GIMAP4*、*HCLS1*、*LCK*、*PSMB8* 和 *UQCR10* 在 SjS 组中表达均显著上调 ($p < 0.05$)。



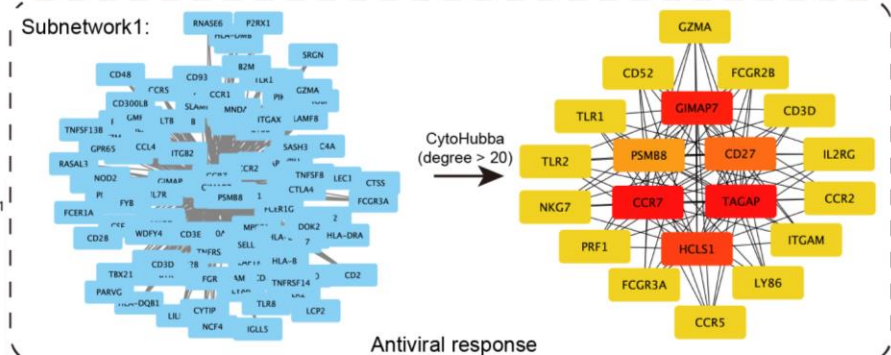
结果五：基因预测模型构建与验证



MCODE algorithm



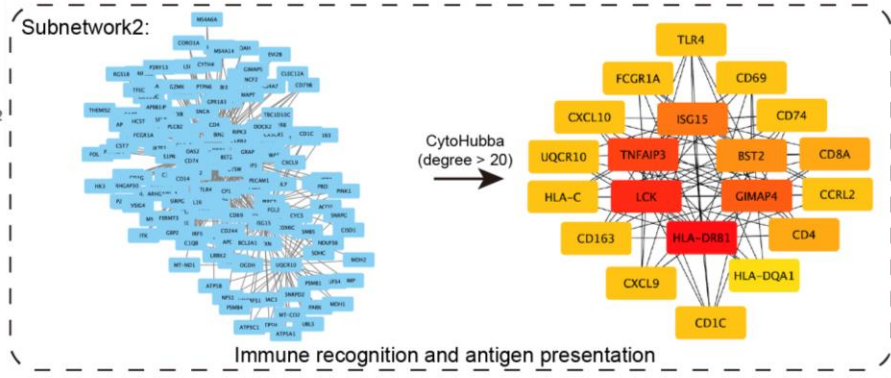
Subnetwork1:



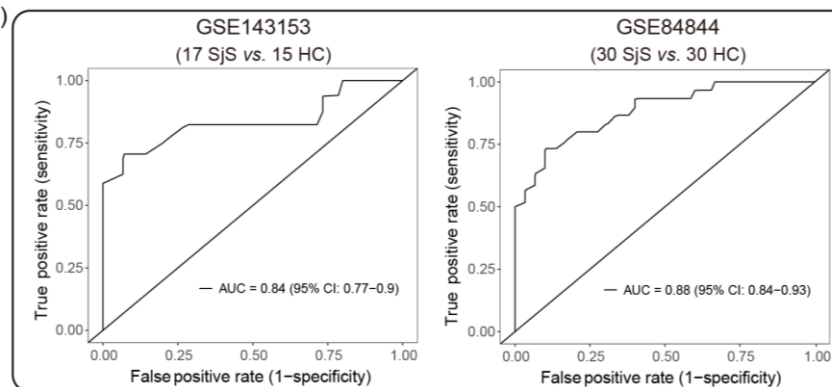
CytoHubba (degree > 20)

Antiviral response

Subnetwork2:



CytoHubba (degree > 20)



Validation of Sjs.Sig Model

Sjs.Sig: *GIMAP7, PSMB8, CD27, CCR7, TAGAP, UQCRL10, HCLS1, LCK, TNFAIP3, ISG15, GIMAP4, and HLA-DRB1*

Method: Welch's t-test

Diagnostic Power: Sjs vs. HC



validation

01

Sjs.Sig 特征谱确立

- MCODE (score > 5) + CytoHubba (Degree > 20)
- **结论:** 最终精炼出一个由 12 个核心基因 组成的预测模型 (Sjs.Sig)

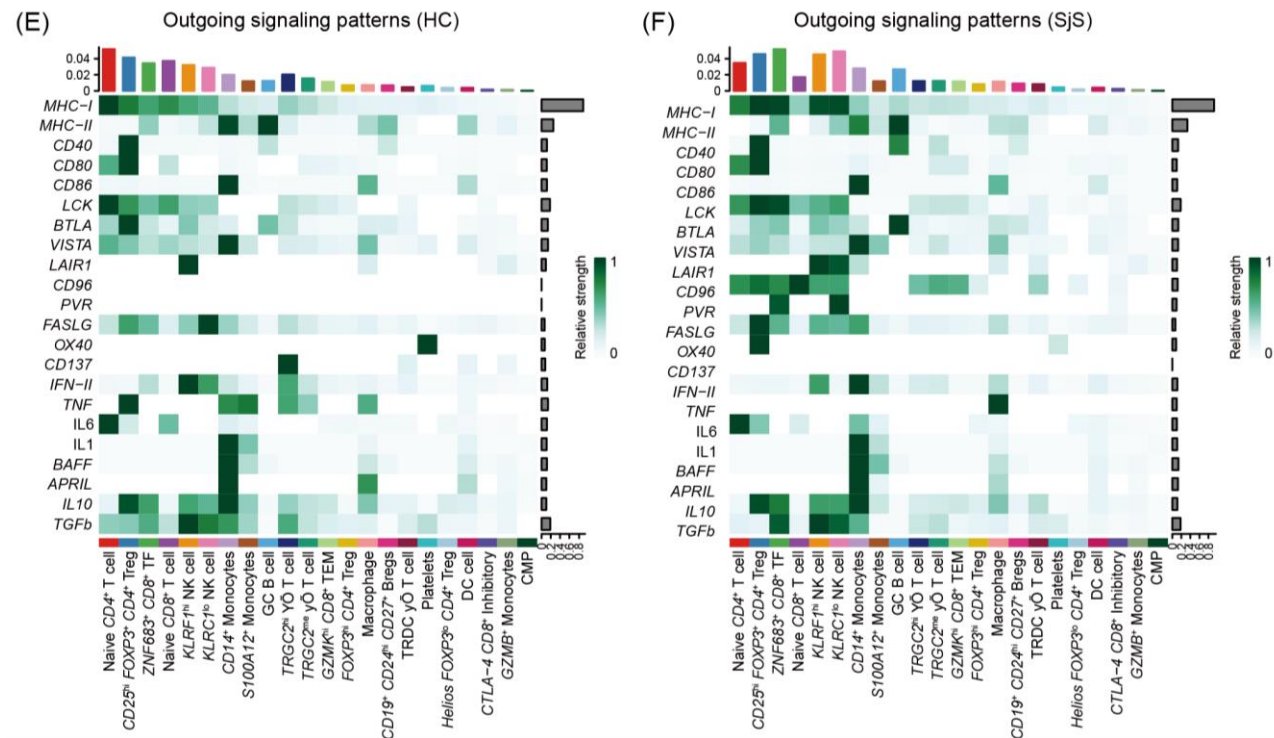
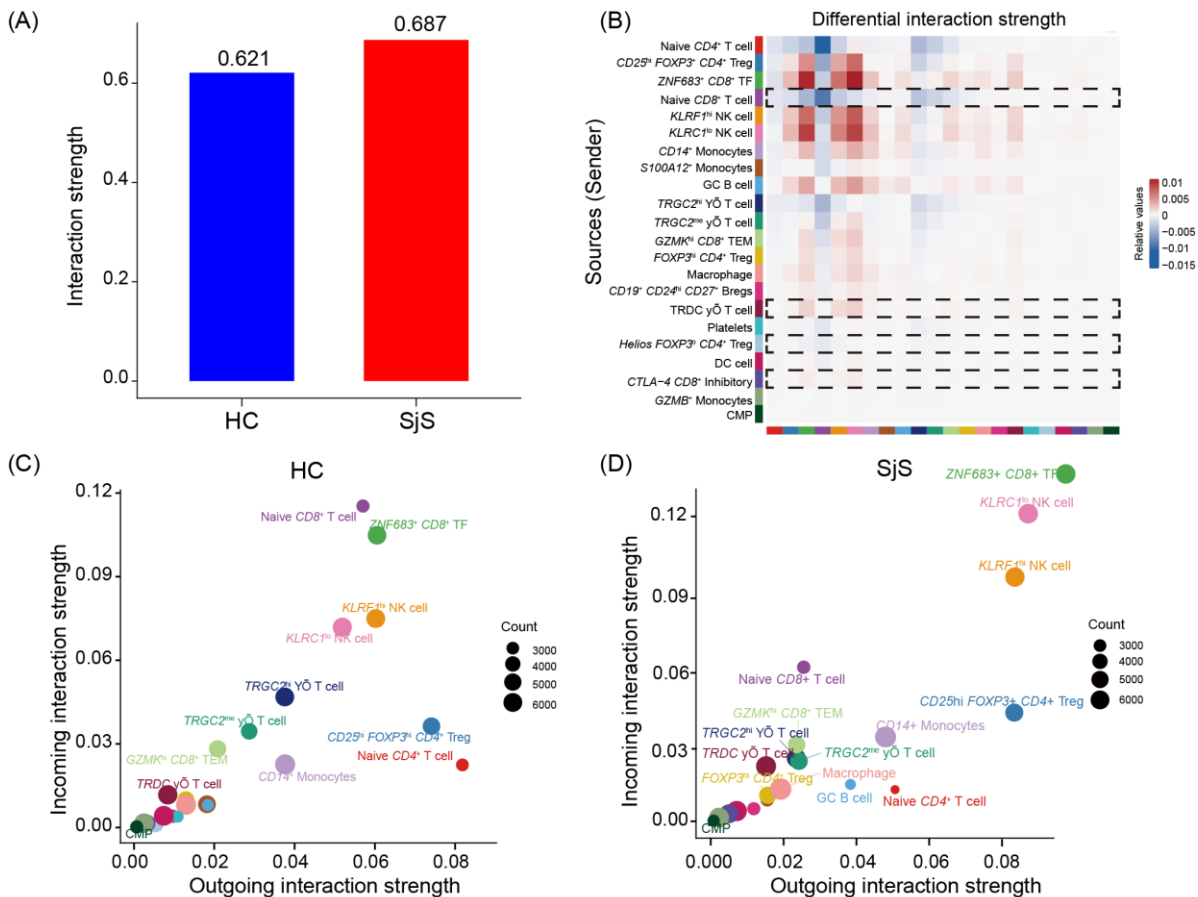
02

外部独立数据集验证

- 在 GSE84844 (AUC=0.88) 和 GSE143153 (AUC=0.84) 中均展现出卓越的区分度
- **结论:** Sjs.Sig 是个具备高度临床转化潜力的生物标志物



结果六：SjS 细胞间通讯图谱的重塑



1. 整体交互强度显著增强。

- **信号过载:** SjS 组整体细胞间通讯强度显著高于健康对照组 (HCs)
- **病理背景:** 反映了疾病状态下免疫信号网络的**高度活跃**与促炎微环境的维持

2. Naïve CD8+ T 细胞

- **通讯抑制功能失能:** 传入与传出的相互作用强度均显著降低。
- **通路分离:** MHC-I 信号通路选择性减弱, 而 MHC-II 保持稳定, 提示免疫稳态与识别功能的受损

3. 核心调节亚群的活跃状态

- **信号增强:** TRDC $\gamma\delta$ T 细胞和 CTLA-4+ CD8+ 抑制性 T 细胞与其他细胞群的相互作用显著增强。
- **调控作用:** 提示这些关键亚群在介导 SjS 免疫重塑、慢性炎症及组织损伤中发挥核心作用。



总结

- **关键免疫特征鉴定**: 通过 scRNA-seq 深度解析, 明确了 Naïve CD8⁺ T、Helios⁺ FOXP3^{lo} CD4⁺调节性T细胞、TRDC γδ T 细胞及 CTLA-4⁺ CD8⁺ 抑制性 T 细胞是区分 SjS 患者与健康对照的关键细胞学指标。
- **新型预测模型构建**: 利用机器学习方法构建了包含 12 个核心基因的新型预测模型 SjS.Sig, 在多个独立临床队列中表现稳健, 具备优异的诊断效能。
- **临床转化与应用价值**: 流式细胞术、qPCR 分析和免疫印迹法 (WB) 证实, SjS 为一种高灵敏度的分子诊断与预后评估工具, 为精准免疫治疗提供了理论依据。

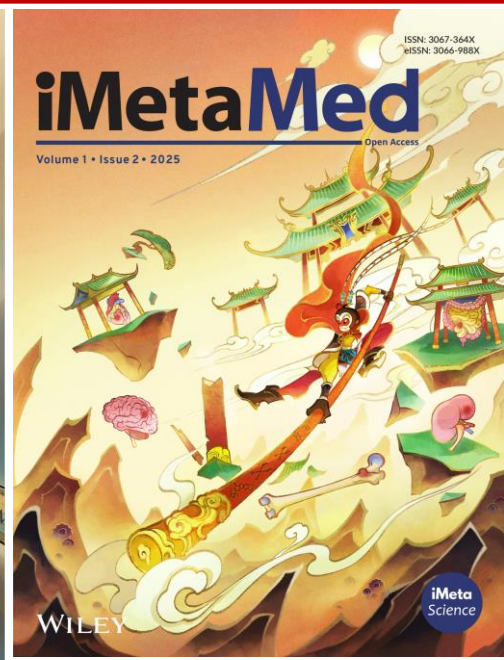
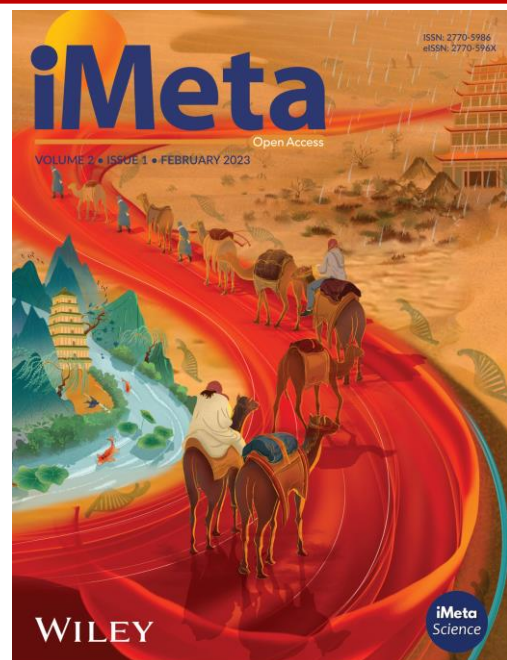
Shumin Cheng, Ling Yan, Yilin Wu, Yan Li, Ziheng Ye, Zhen Zhang, Yi Zhang, et al. 2026.

Gene expression signatures from single-cell transcriptomics predict Sjögren's syndrome.

iMetaOmics 3: e70106. <https://doi.org/10.1002/imo2.70106>

iMeta(宏): 生物和医学顶级成果发表平台

iMeta WILEY



iMeta (宏)期刊是由宏科学和威立共同出版，对标**Cell**的生物/医学期刊，主编刘双江和傅静远教授，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿。已被**SCIE**、**PubMed**等收录，最新影响因子(IF)33.2，位列全球第65，中国第5，**分区表生物学1区Top**，CNS级成果发表平台，外审平均21天，投稿至发表中位数87天。

iMetaOmics (宏组学)，定位IF>15对标**NC/SA**的生物/医学综合期刊，已被**ESCI**、**PubMed**等收录。

iMetaMed (宏医学)定位IF>15的医学综合期刊，欢迎投稿！



主页: <http://www.imeta.science>

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

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

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

iMetaMed: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3>



office@imeta.science

imetaomics@imeta.science



宣传片



[iMeta](https://www.imeta.science)



更新日期
2026/3/30