

· 论著 ·

# 基于单细胞转录组学分析胰岛缺血性损伤分子机制及核心转录因子的鉴定

董博清 王颖 王晨鸽 毕焕京 王婧雯 马睿阳 郑瑾 薛武军 丁小明 李杨

**【摘要】** **目的** 探讨胰岛移植损伤过程中的分子机制和细胞间相互作用。**方法** 使用炎症因子处理的小鼠胰岛的单细胞转录组数据，基于 Seurat 包进行数据处理，并通过整合数据以去除批次效应。根据已知标志物对各个细胞亚群进行注释。基于 CellChat 包对炎症因子处理组中的细胞互作进行分析，基于细胞表面受体和配体的表达情况推断细胞间的相互作用。使用基因集富集分析明确炎症因子处理后  $\beta$  细胞中富集的生物过程。最后鉴定出差异表达的转录因子，并使用供者胰岛缺血性损伤的微阵列数据集以及蛋白质印迹法进行验证。**结果** 在小鼠胰岛中共发现了 7 个不同的细胞亚群，其中  $\beta$  细胞占据的比例最大。细胞互作网络分析结果显示，导管细胞与其他细胞之间的相互作用数量和强度最高。基因集富集分析结果显示，炎症因子处理后， $\beta$  细胞中的免疫反应正向富集，而肽类激素、胆汁酸代谢以及离子稳态下调。在小鼠的单细胞转录和供者胰岛缺血性损伤的微阵列数据集中鉴定出共同的差异转录因子早期生长反应因子 1 (EGR1)、核因子- $\kappa$ B 抑制因子  $\alpha$  (NFKBIA)、转录激活因子 3 (ATF3)。其中，NFKBIA、ATF3 表达上调，EGR1 表达下调。EGR1 蛋白表达量在冷缺血 24 h、48 h 及 72 h 后下调。**结论** EGR1 为与胰岛冷缺血密切相关的转录因子，未来的研究应重点探讨 EGR1 及其下游靶基因的具体机制，以期为胰岛移植的临床治疗提供更有策略。

**【关键词】** 胰岛移植；1 型糖尿病；单细胞转录组；细胞通讯；转录因子；冷缺血；早期生长反应因子；转录激活因子

**【中图分类号】** R617, R587 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 06-0011-08

**Analysis of the molecular mechanism of pancreatic islet ischemic injury and identification of core transcription factors based on single-cell transcriptomics** Dong Boqing, Wang Ying, Wang Chengge, Bi Huanjing, Wang Jingwen, Ma Ruiyang, Zheng Jin, Xue Wujun, Ding Xiaoming, Li Yang. Department of Kidney Transplantation, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Institute of Organ Transplantation of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China  
Corresponding author: Li Yang, Email: jullian80915@xjtu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To explore the molecular mechanisms and cell-cell interactions in the injury process of pancreatic islet transplantation. **Methods** Single-cell transcriptome data from mouse islets treated with inflammatory factors were used, and data processing was performed using the Seurat package, with integrated data to remove batch effects. Cell subpopulations were annotated based on known markers. Cell-cell interactions in the inflammatory factor-treated group were analyzed using the CellChat package, and inferred based on the expression of cell surface receptors and ligands. Gene set enrichment analysis was used to clarify the biological processes enriched in  $\beta$ -cells after treatment with

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024173

基金项目：国家自然科学基金（82370802、82400935）；创新药物上市后临床研究科研专项（WKZX2023CX190002）；陕西省卫生健康科研创新能力提升计划平台建设项目（2023PT-06）；中国器官移植发展基金课题

作者单位：710061 西安，西安交通大学第一附属医院肾移植科 西安交通大学器官移植研究所

作者简介：董博清（ORCID 0000-0001-9748-9321），博士研究生，住院医师，研究方向为肾移植，Email: dongbq9707@163.com

通信作者：李杨（ORCID 0000-0003-3118-1564），博士，副研究员，副主任医师，研究方向为胰岛移植、肾移植，Email: jullian80915@xjtu.edu.cn

inflammatory factors. Finally, differentially expressed transcription factors were identified and verified using microarray datasets of donor islet ischemic injury and Western blotting. **Results** A total of 7 different cell subpopulations were found in mouse islets, with  $\beta$ -cells being the most abundant. Cell-cell interaction network analysis showed that the number and strength of interactions between ductal cells and other cells were the highest. Gene set enrichment analysis showed that after treatment with inflammatory factors, the immune response was positively enriched in  $\beta$ -cells, while peptide hormone metabolism, bile acid metabolism, and ion homeostasis were downregulated. The common differential transcription factors identified in the mouse single-cell transcriptome and the microarray dataset of donor islet ischemic injury were early growth response 1 (EGR1), nuclear factor- $\kappa$ B inhibitor  $\alpha$  (NFKBIA), and activating transcription factor 3 (ATF3). Among them, NFKBIA and ATF3 were upregulated, while EGR1 was downregulated. The expression of EGR1 protein was downregulated after 24 h, 48 h, and 72 h of cold ischemia. **Conclusions** EGR1 is a transcription factor closely related to islet cold ischemia, and future research should focus on the specific mechanisms of EGR1 and its downstream target genes, in order to provide more effective strategies for clinical treatment of islet transplantation.

**【 Key words 】** Islet transplantation; Type 1 diabetes mellitus; Single-cell transcriptome; Cell communication; Transcription factor; Cold ischemia; Early growth response ; Activating transcription factor

1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 是一种常见的自身免疫性疾病, 主要由免疫系统攻击和破坏胰腺中的  $\beta$  细胞所致, 导致体内胰岛素分泌不足。T1DM 是儿童最常见的内分泌疾病之一, 影响全球近 3 000 万人, 占有糖尿病病例的 10%<sup>[1]</sup>。T1DM 的早发性和终身依赖胰岛素治疗, 给患者生理和心理上带来了严重的负担。此外, T1DM 患者还伴随多种并发症, 如心血管疾病、肾病和视网膜病变等, 显著影响了患者的生活质量和寿命<sup>[2]</sup>。

胰岛移植是 T1DM 临床治疗的方案之一, 通过移植供者的胰岛细胞来恢复 T1DM 患者体内的胰岛素分泌功能<sup>[3]</sup>。相比于药物及胰岛素治疗, 胰岛移植在胰岛素依赖的减少或停止、低血糖发作的控制以及 T1DM 并发症的预防等方面均表现出显著的疗效。然而, 胰岛移植还面临诸多挑战, 尤其是供者胰岛离体后以及移植后的免疫反应对于胰岛细胞的损伤, 显著降低了胰岛移植的临床疗效<sup>[4]</sup>。单细胞转录组学在细胞水平上分析基因表达, 可以揭示胰岛细胞类型和状态的多样性。在 T1DM 及胰岛移植相关研究中, 单细胞转录组学能够测量及推断胰岛细胞的转录本的动态变化, 在细胞层面上为胰岛发育及损伤的分子机制及药物靶点鉴定提供了新视角<sup>[5-6]</sup>。本研究旨在应用单细胞转录组学探讨胰岛损伤过程中的潜在分子机制和各个细胞亚群的动态变化, 通过生物信息学鉴定并验证胰岛损伤中的核心转录因子, 以期为优化胰岛保存技术、提高胰岛细胞存活率和功能提供科学依据和新的治疗靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 单细胞转录组数据获取与处理

从基因表达综合 (Gene Expression Omnibus, GEO) 数据库下载小鼠胰岛的单细胞转录组数据 (GSE183010)。在胰岛缺血性损伤以及胰岛移植过程中, 炎症被认为是促进胰岛损伤的重要机制之一。在该数据集中, 处理组使用炎症因子处理小鼠胰岛, 模拟胰岛损伤过程中的炎症反应, 对照组不进行处理。单细胞转录组数据基于 Seurat 包 (4.4.0 版本) 进行处理, 纳入线粒体基因比例小于 10%、检测到的基因数大于 500 及基因表达总 Count 数大于 500 的细胞, 而后进行数据的归一化及放缩<sup>[7]</sup>。该数据集共包括 4 个样本, 为了去除不同样本间处理因素外的批次效应, 基于 rpca 方法进行数据整合。在数据整合后, 通过主成分分析和降维, 对细胞进行聚类分析。根据既往研究中确定的小鼠胰岛中各个细胞亚群的标志物进行细胞注释, 并计算各个细胞亚群所占的比例<sup>[8-9]</sup>。

### 1.2 细胞互作分析

细胞互作分析是一种利用单细胞转录组数据来研究不同细胞亚型之间通讯的技术。本研究在处理组中, 应用 CellChat 包 (1.6.1 版本) 基于细胞表面受体和配体的表达情况, 推断细胞间的相互作用。该算法通过输入细胞的基因表达数据, 并将基因表达与信号配体、受体与其同因子之间的相互作用的先验数据相结合来对细胞-细胞通信的概率进行模拟<sup>[7]</sup>。

### 1.3 $\beta$ 细胞的基因集富集分析及差异转录因子鉴定

使用 FindMarkers 函数来识别处理组和对照组的

$\beta$  细胞中的基因差异表达情况，随后基于 GSVA 包（1.46.0 版本）进行基因集富集分析（gene set enrichment analysis, GSEA）。GSEA 的数据集源于 MSigDB 数据库，包括 m2.cp.reactome.v2023.2.Mm.symbols 及 mh.all.v2023.2.Mm.symbols，校正后的  $P$  值  $< 0.05$  被认为是显著富集的。转录因子在调控其基因转录的过程中发挥着重要作用， $|\log_2FC| > 2$ 、校正后  $P$  值  $< 0.001$  且细胞占比  $> 0.1$  的转录因子被认为是在  $\beta$  细胞中差异表达。

#### 1.4 微阵列数据处理

于 GEO 数据库获取人胰岛缺血性损伤的数据集（GSE89120）。该数据集中，胰岛来自脑死亡供者和在胰腺肿瘤手术中获得的正常胰岛，使用 limma 包（3.54.2 版本）对数据进行校正，随后基于  $t$  检验比较单细胞转录组中鉴定的转录因子。

#### 1.5 转录因子验证

本研究中胰腺来源于 5 例供者，由陕西省红十字会以及西安交通大学第一附属医院人体器官移植伦理委员会批准（审批号：DCD20230119、DCD20230227、DCD20240070、DCD20240075、DCD20240082），均来源于公民逝世后器官捐献，由西安交通大学第一附属医院捐献器官获取与分配科获取。

对于冷保存 0、12、24、48、72 h 的胰腺组织，采用胶原酶消化方法、不连续密度梯度法分离胰岛细胞，裂解后提取总蛋白。采用蛋白质印迹法检测早期生长反应因子（early growth response, EGR）1 及 GAPDH 表达，并使用 ImageJ 软件进行分析。

#### 1.6 转录因子下游靶基因的鉴定

基于 TRRUST 数据库，预测转录因子 EGR1 的下游靶基因，使用 Cytoscape 进行可视化。

#### 1.7 统计学方法

所有统计分析及可视化基于 R 语言（4.1.2 版本），双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 小鼠胰岛损伤的单细胞转录组

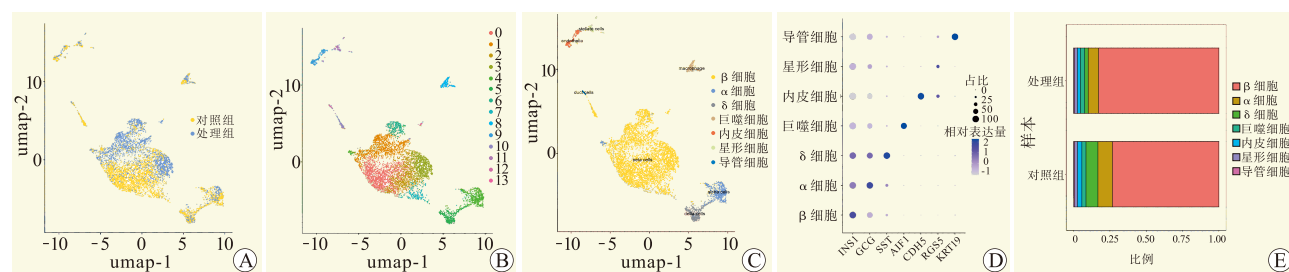
对原始数据进行去除批次效应后的结果见图 1A，处理组与对照组中的细胞亚群无明显的批次效应。基于降维及聚类分析，得到了 14 个细胞亚群（图 1B）。结合既往研究对各个亚群进行手动注释，最终得到 7 个不同的细胞亚群，分别为  $\beta$  细胞、 $\alpha$  细胞、 $\delta$  细胞、巨噬细胞、内皮细胞、星形细胞以及导管细胞（图 1C、D）。在各个细胞亚群中， $\beta$  细胞在对照组及处理组中占据的比例均最大（图 1E）。

### 2.2 细胞互作网络

导管细胞与其他细胞之间相互作用的数量及强度均为最高（图 2）。以  $\beta$  细胞作为配体，共筛选出 81 个相互作用对（图 3），其中强度前 5 的细胞通讯均为细胞通过分泌的信号分子进行的，分别是降钙素受体介导的信号传导通路（ $\beta$  细胞和内皮细胞，0.45）、巨噬细胞迁移抑制因子介导的信号传导通路（ $\beta$  细胞与导管细胞，0.45； $\beta$  细胞与巨噬细胞，0.41）及胰岛素通路（ $\beta$  细胞与内皮细胞，0.38 及 0.36）。

### 2.3 基因集富集分析

对  $\beta$  细胞的 GSEA 结果显示，reactome 数据集中前 5 上调的基因集分别是抗原加工交叉提呈、白细胞介素 1 家族信号传导、TNFR2 非典型核因子（nuclear factor, NF）- $\kappa$ B 途径、真核生物的翻译起始及淋巴细胞和非淋巴细胞之间的免疫调节相互作用；前 5 下调的基因集分别是离子稳态、胶原蛋白生物合成和修



注：A 图为组别的降维聚类图；B 图为细胞聚类的降维聚类图；C 图为细胞亚群的降维聚类图；D 图为各细胞亚群的标志基因；E 图为各细胞亚群所占的比例。

图 1 小鼠胰岛的单细胞转录组学

Figure 1 Single cell transcriptomics of mouse pancreatic islets

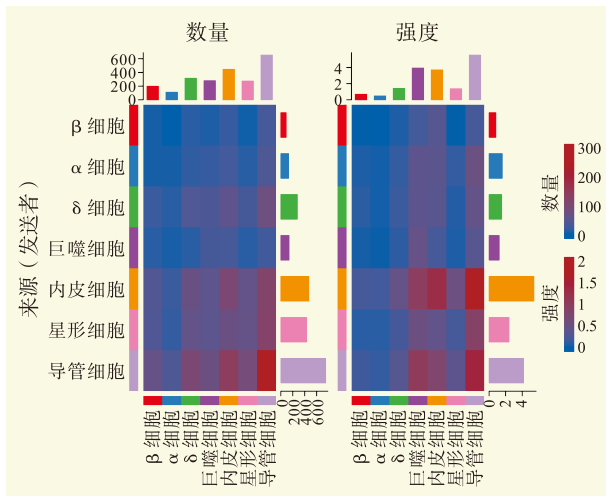


图 2 小鼠胰岛中各细胞亚群间细胞通讯的数目以及强度  
 Figure 2 The number and intensity of cell communication among various subpopulations of cells in mouse islets

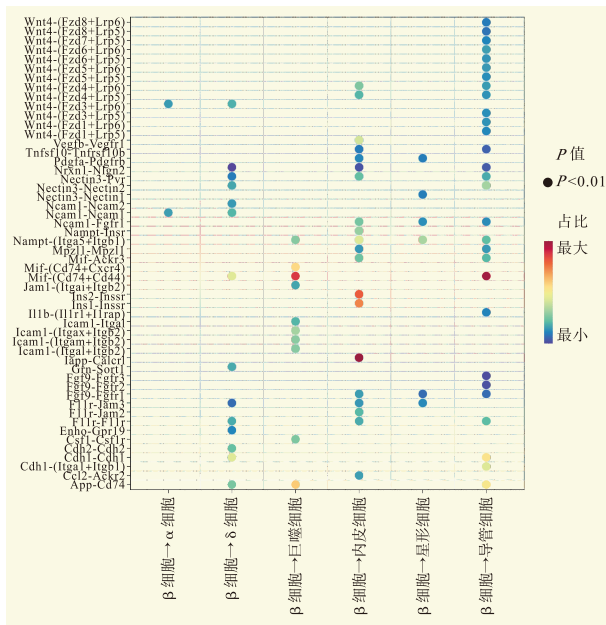


图 3 小鼠胰岛细胞间通讯分布  
 Figure 3 Distribution of intercellular communication in mouse islets

饰酶、肽类激素代谢、P 型三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 酶的离子传输、血小板钙稳态。

在 hallmark 数据集中, 前 5 上调的基因集分别是干扰素  $\gamma$  反应、干扰素  $\alpha$  反应、通过 NF- $\kappa$ B 的 TNFA 信号传导、同种异体排斥反应及炎症反应; 下调的基因集有胰岛  $\beta$  细胞及胆汁酸代谢。

### 2.4 差异转录因子的鉴定

$\beta$  细胞中, 在炎症因子处理组和对照组间共鉴定出 407 个差异表达基因, 其中 229 个上调, 178 个下

调 (图 4)。与小鼠的转录因子取交集后, 共得到差异表达的转录因子 28 个 (表 1)。人胰岛缺血的微阵列数据集分析结果显示, EGR1、NF- $\kappa$ B 抑制因子  $\alpha$  (NF- $\kappa$ B inhibitor  $\alpha$ , NFKBIA) 及转录激活因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3) 表达差异有统计学意义 (均为  $P < 0.05$ ), 并且其表达方向和单细胞转录组一致, 其中 EGR1 在微阵列数据中的平均表达量最高 (图 5)。

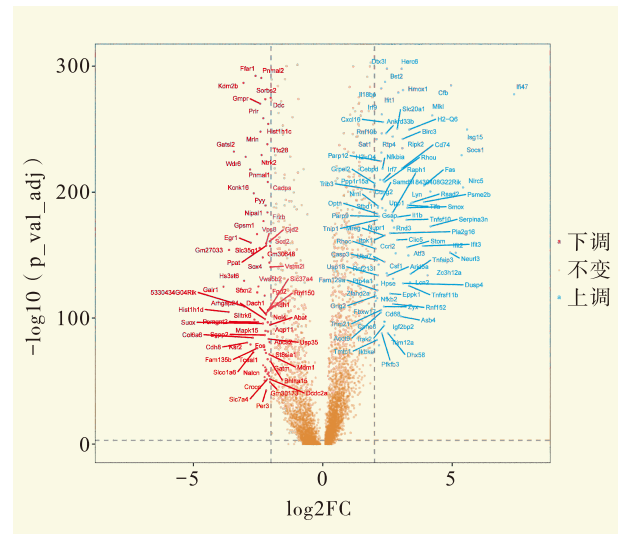


图 4 胰岛  $\beta$  细胞中的差异表达基因  
 Figure 4 Differentially expressed genes in pancreatic islet  $\beta$  cells

### 2.5 转录因子的验证

由于 EGR1 在小鼠单细胞转录组中的  $\beta$  细胞和人胰岛缺血性损伤的数据集中均表达下调, 并且其平均表达量高于其余 2 个转录因子, 因此选择 EGR1 进行验证。结果显示, 冷缺血 24 h、48 h 及 72 h 后 EGR1 蛋白相对表达量均下降 (均为  $P < 0.05$ , 图 6)。

### 2.6 转录因子下游靶基因预测

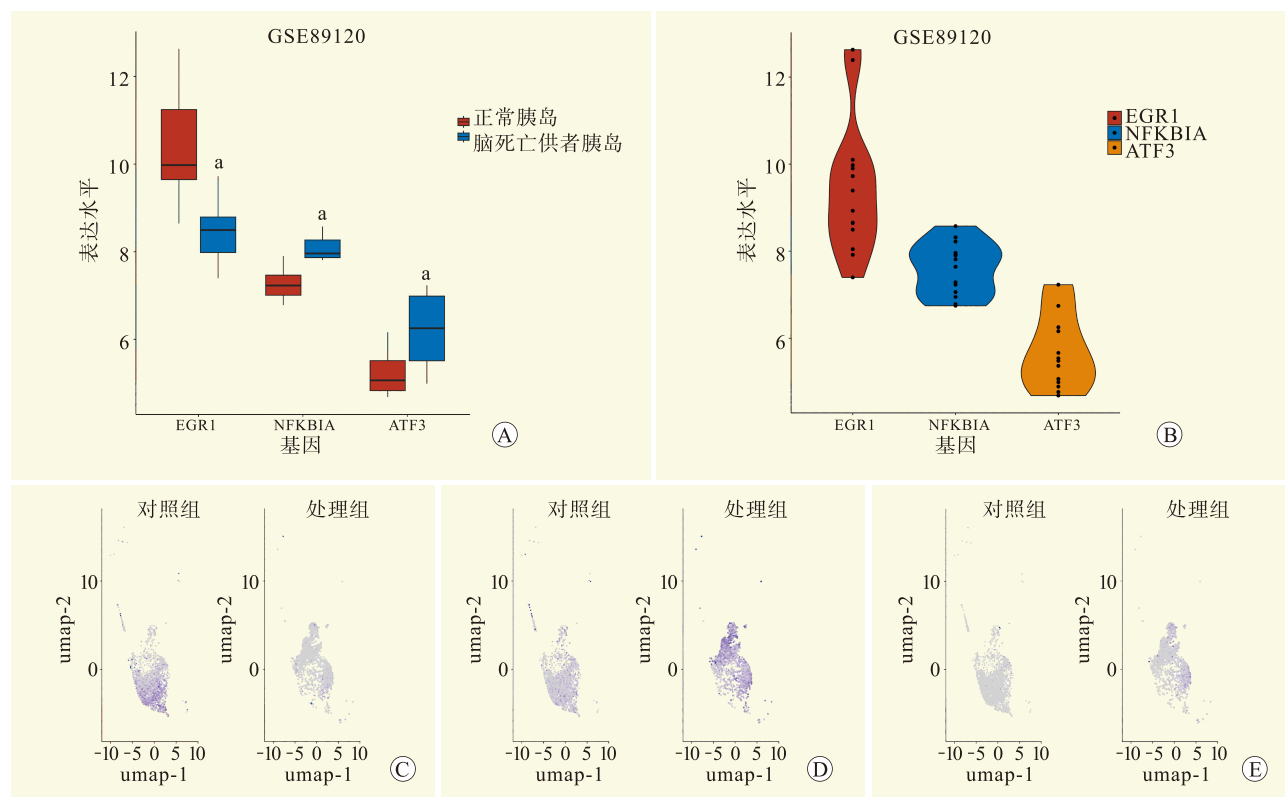
共预测 EGR1 下游的靶基因 71 个 (图 7), 其中 7 个基因在单细胞转录组数据中差异表达 (表 2), 6 个基因在处理组中上调, 分别为 CCL2、ICAM1、SOCS1、FAS、GADD45B、IL1B; PDX1 下调。

## 3 讨论

胰岛移植过程包括获取供者胰腺, 从胰腺中分离出胰岛并通过门静脉或肝外部位移植<sup>[10]</sup>。在移植过程中, 炎症反应和胰岛移植的结局密切相关<sup>[11-14]</sup>。炎症因子可诱发细胞程序性死亡, 导致胰岛细胞损伤。胰岛

表 1 差异表达的转录因子  
Table 1 Differentially expressed transcription factors

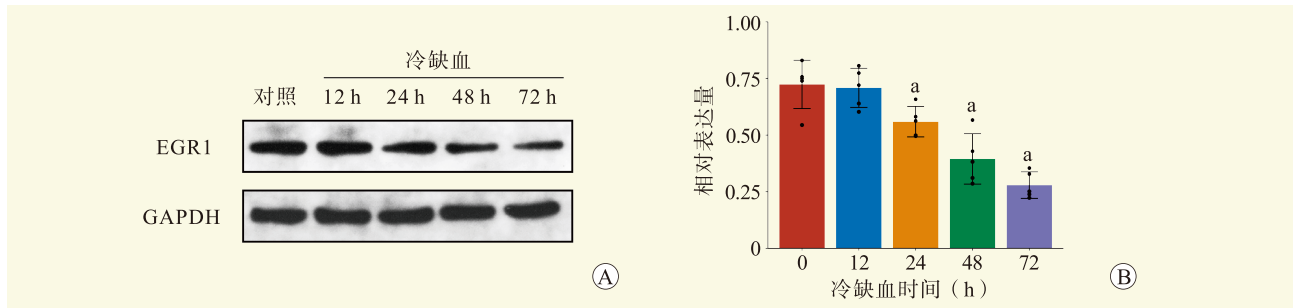
基因	log2FC	校正后P值	基因	log2FC	校正后P值
TNFAIP3	3.40	$P < 0.001$	STAT1	3.73	$P < 0.001$
IRF8	6.07	$P < 0.001$	STAT2	2.79	$P < 0.001$
NFKB2	2.10	$P < 0.001$	IRF1	3.03	$P < 0.001$
DACH1	-2.19	$P < 0.001$	PDX1	-2.59	$P < 0.001$
LMO2	3.53	$P < 0.001$	DDIT3	2.55	$P < 0.001$
FOS	-2.24	$P < 0.001$	MAFA	-3.77	$P < 0.001$
NR1H3	-3.29	$P < 0.001$	IRF9	2.28	$P < 0.001$
NOTCH1	-2.32	$P < 0.001$	NFKBIA	2.31	$P < 0.001$
ETV1	-2.61	$P < 0.001$	IRF7	2.34	$P < 0.001$
NPAS2	2.33	$P < 0.001$	NUPR1	2.70	$P < 0.001$
BCL6B	-2.01	$P < 0.001$	EGR1	-2.78	$P < 0.001$
CTF1	-2.42	$P < 0.001$	ATF3	3.31	$P < 0.001$
E2F1	-2.31	$P < 0.001$	SOX4	-2.32	$P < 0.001$
HNF1B	-2.03	$P < 0.001$	CSF1	2.47	$P < 0.001$



注：A 图为脑死亡供者胰岛和正常胰岛转录因子表达比较，与正常胰岛组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；B 图为 GSE89120 数据集中转录因子表达；C 图为对照组与处理组 EGR1 表达比较；D 图为对照组与处理组 NFKBIA 表达比较；E 图为对照组与处理组 ATF3 表达比较。

图 5 差异表达转录因子的表达

Figure 5 Expression of differentially expressed transcription factors



注：与 0 h 比较，<sup>a</sup>*P*<0.05。

图 6 胰岛冷缺血处理后 EGR1 蛋白表达

Figure 6 Expression of EGR1 protein of pancreatic islets after cold ischemia treatment

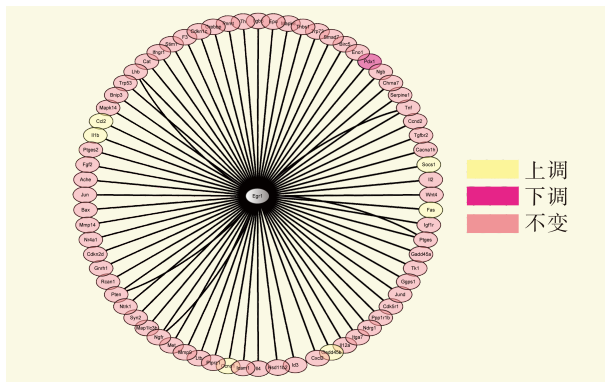


图 7 EGR1 下游靶基因

Figure 7 Downstream target genes of EGR1

细胞还可以直接接收信号传导，激活多种胰岛转录因子<sup>[15]</sup>，导致程序性死亡基因转录，并最终导致胰岛细胞死亡。研究人员正利用胰岛培养的离体期来进行基因修饰，以永久修饰胰岛并提高胰岛对炎症损伤的抵抗力。单细胞测序技术近年也被广泛应用于胰岛相关的研究中，揭示细胞异质性和免疫微环境的复杂性<sup>[16-19]</sup>。

本研究使用小鼠胰岛的单细胞转录组学，发现排斥反应过程在炎症因子处理后富集，表明炎症因子处理和胰岛移植排斥反应有相近的转录本变化。离子稳态以及 P 型 ATP 酶的离子传输均在炎症因子处理后下调，表明炎症因子能通过影响离子稳态以及跨膜转运，导致细胞内钠、钙离子的浓度失衡，破坏细胞膜电位和信号传导，最终引发细胞凋亡和功能障碍<sup>[20]</sup>。肽类激素在维持胰岛细胞功能和全身代谢平衡中扮演着关键角色<sup>[21]</sup>，β 细胞分泌的胰岛素是最重要的肽类激素之一，它调节血糖水平，并通过复杂的反馈机制影响其他激素的分泌和代谢。本研究发现炎症因子处理后 β 细胞中的肽类激素代谢显著下调，表明炎症反

表 2 EGR1 下游靶基因的功能

Table 2 Function of downstream target genes of EGR1

基因	中文全称	基因功能
CCL2	CC基因趋化因子配体2	在炎症和免疫应答中起重要作用
ICAM1	细胞间黏附分子1	参与白细胞黏附及迁移
SOCS1	抑制性细胞因子1	负调控细胞因子信号传导
FAS	细胞凋亡因子	参与调控细胞凋亡
GADD45B	生长停滞和DNA损伤诱导蛋白45β	在细胞周期控制和DNA修复中起作用
IL1B	白细胞介素-1β	参与炎症反应
PDX1	胰岛生成因子1	在胰腺发育和β细胞功能维持中起重要作用

应会损害 β 细胞胰岛素的分泌。此外肽类激素的合成和分泌也依赖于内质网的正常功能，因此在该过程也可能产生了内质网应激，影响胰岛素的折叠和分泌<sup>[22]</sup>。胆汁酸代谢也是本研究发现胰岛损伤过程中潜在的靶点，该过程显著下调。胆汁酸可以促进胰岛素分泌<sup>[23]</sup>，并抑制炎症反应，改善胰岛素抵抗<sup>[24]</sup>。本研究基于细胞通讯分析揭示了 β 细胞和其他细胞间的串扰，这对于维持胰岛的正常功能和完整性至关重要<sup>[25]</sup>。β 细胞与内皮细胞之间通过降钙素受体介导的信号传导途径的互作，强调了血管化在胰岛移植中的关键作用。内皮细胞通过促进移植胰岛的血管再生，促进其存活和增强其功能。通过 VEGF-A 等因子增强血管反应可以显著影响胰岛移植的成功率，但需要找到最佳剂量，以免过表达导致炎症和胰岛功能受损<sup>[26]</sup>。β 细胞和内皮细胞之间的胰岛素信号通路不仅控制葡萄糖稳态，而且在移植胰岛的功能整合中发挥作用，维持有效的胰岛素信号传导对 β 细胞移植的整体成功至关重

要。巨噬细胞通过巨噬细胞迁移抑制因子信号通路与  $\beta$  细胞的相互作用具有双重作用：一方面，巨噬细胞通过分泌细胞因子促进  $\beta$  细胞再生和增殖；另一方面，巨噬细胞也参与炎症反应，如果调控不当，可能导致  $\beta$  细胞损伤<sup>[25]</sup>。研究者正探索如何利用巨噬细胞的有益效应，同时减轻其负面影响，包括使用间充质干细胞调节巨噬细胞活性<sup>[16,27]</sup>。胰岛微环境对于  $\beta$  细胞正常功能有重要作用，通过调控  $\beta$  细胞与内皮细胞和巨噬细胞的相互作用，有助于改善移植胰岛的血管化、减少炎症反应并促进  $\beta$  细胞增殖。

本研究鉴定出差异表达的转录因子 EGR1、NFKBIA 及 ATF3。EGR1 是早期生长反应基因，其表达迅速且短暂地响应多种刺激，包括生长因子、应激信号、细胞外基质的变化和炎症因子，在细胞应激反应、增殖、分化和凋亡等多种生物学过程中发挥重要作用<sup>[28]</sup>。既往研究表明葡萄糖稳态和胰岛大小受 EGR1 调控， $\beta$  细胞中 EGR1 的下调会导致葡萄糖稳态失调<sup>[29]</sup>。Leu 等<sup>[30]</sup>发现 EGR1 敲除小鼠无法分泌足够的胰岛素来清除葡萄糖，且 EGR1 缺乏的胰岛未能维持  $\beta$  细胞对于应激的转录反应。本研究还发现胰岛 EGR1 的表达随着冷缺血时间的延长而降低，既往研究也发现 EGR1 和缺血性损伤密切相关<sup>[31-32]</sup>。NFKBIA 的激活与多种死亡效应子保护靶细胞免受细胞凋亡有关，其编码的蛋白能抑制 NF- $\kappa$ B 的活性，阻止其转入细胞核，从而抑制 NF- $\kappa$ B 介导的基因转录。然而 NF- $\kappa$ B 的活化和  $\beta$  细胞死亡的关联仍存在争议，在许多研究中得出了相反的结论<sup>[33-35]</sup>。ATF3 是转录因子 ATF/CREB 家族的成员，其基因表达由多种细胞外信号诱导，包括细胞因子、趋化因子、缺氧、DNA 损伤、内质网应激等。然而，ATF3 在胰岛中的作用较为复杂，存在不同的转录调控网络<sup>[36-38]</sup>。ATF3 在调节胰岛细胞凋亡中发挥着复杂的作用，一方面 ATF3 的上调可能促进胰岛细胞的凋亡，导致胰岛功能减退；另一方面 ATF3 也可能参与细胞的保护性应激反应，减轻胰岛细胞受损程度，纠正代谢紊乱。

综上所述，本研究基于小鼠的单细胞转录组学筛选并使用不同冷缺血时间的供者胰岛验证了转录因子 EGR1 的表达，后续将进一步研究该转录因子的功能，结合更多临床样本，探讨其在不同供者来源（脑死亡、心脏死亡）及胰岛移植阶段（获取、分离与移植后）的表达变化和功能的验证，并探索基因修饰方法，为进一步优化胰岛保存技术、提高胰岛细胞存活率和功能提供了新的科学依据和潜在的治疗靶点。

## 参考文献:

- [1] SYED FZ. Type 1 diabetes mellitus[J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(3): ITC33-ITC48. DOI: 10.7326/AITC202203150.
- [2] HAJI M, ERQOU S, FONAROW GC, et al. Type 1 diabetes and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 202: 110805. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110805.
- [3] PULLEN LC. Islet cell transplantation hits a milestone[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(8): 2625-2626. DOI: 10.1111/ajt.16039.
- [4] 殷浩. 胰岛移植最新进展及前景展望[J]. *器官移植*, 2019, 5(6): 678-683. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.06.008.
- [5] YIN H. The latest research progress and prospect of islet transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2019, 5(6): 678-683. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.06.008.
- [5] GRECKO CM, TAYLOR HJ, BONNYCASTLE LL, et al. Single-cell transcriptomic profiling of human pancreatic islets reveals genes responsive to glucose exposure over 24 h[J]. *Diabetologia*, 2024, 67(10): 2246-2259. DOI: 10.1007/s00125-024-06214-4.
- [6] DAVIDSON RK, WU W, KANOJIA S, et al. The SWI/SNF chromatin remodelling complex regulates pancreatic endocrine cell expansion and differentiation in mice in vivo[J]. *Diabetologia*, 2024, 67(10): 2275-2288. DOI: 10.1007/s00125-024-06211-7.
- [7] JIN S, GUERRERO-JUAREZ CF, ZHANG L, et al. Inference and analysis of cell-cell communication using CellChat[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1088. DOI: 10.1038/s41467-021-21246-9.
- [8] CHEN P, YAO F, LU Y, et al. Single-cell landscape of mouse islet allograft and syngeneic graft[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 853349. DOI: 10.3389/fimmu.2022.853349.
- [9] FU Q, JIANG H, QIAN Y, et al. Single-cell RNA sequencing combined with single-cell proteomics identifies the metabolic adaptation of islet cell subpopulations to high-fat diet in mice[J]. *Diabetologia*, 2023, 66(4): 724-740. DOI: 10.1007/s00125-022-05849-5.
- [10] JAMES SHAPIRO AM, POKRYWCZYNSKA M, RICORDI C. Clinical pancreatic islet transplantation[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(5): 268-277. DOI: 10.1038/nrendo.2016.178.
- [11] HUANG X, MOORE DJ, KETCHUM RJ, et al. Resolving the conundrum of islet transplantation by linking metabolic dysregulation, inflammation, and immune regulation[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(5): 603-630. DOI: 10.1210/er.2008-0006.
- [12] WALKER S, APPARI M, FORBES S. Considerations and challenges of islet transplantation and future therapies on the horizon[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2022, 322(2): E109-E117. DOI: 10.1152/ajpendo.00310.2021.
- [13] WANG C, DU X, FU F, et al. Adiponectin gene therapy prevents islet loss after transplantation[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(18): 4847-4858. DOI: 10.1111/jcmm.17515.
- [14] TURAN A, TARIQUE M, ZHANG L, et al. Engineering

- pancreatic islets to transiently codisplay on their surface thrombomodulin and CD47 immunomodulatory proteins as a means of mitigating instant blood-mediated inflammatory reaction following intraportal transplantation[J]. *J Immunol*, 2024, 212(12): 1971-1980. DOI: 10.4049/jimmunol.2300743.
- [15] EIZIRIK DL, MANDRUP-POULSEN T. A choice of death—the signal-transduction of immune-mediated beta-cell apoptosis[J]. *Diabetologia*, 2001, 44(12): 2115-2133. DOI: 10.1007/s001250100021.
- [16] MOU L, WANG TB, WANG X, et al. Advancing diabetes treatment: the role of mesenchymal stem cells in islet transplantation[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1389134. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1389134.
- [17] LIN K, YANG Y, CAO Y, et al. Combining single-cell transcriptomics and CellTagging to identify differentiation trajectories of human adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 14. DOI: 10.1186/s13287-023-03237-3.
- [18] LI X, ZHONG T, LI X, et al. 1483-P: distinct immune features in the partial remission phase of type 1 diabetes identified by single-cell RNA sequencing and functional analysis[J]. *Diabetes*, 2023, 72(Suppl 1). DOI: 10.2337/db23-1483-p.
- [19] AUGSORNWORAWAT P, HOGREBE NJ, ISHAHAK M, et al. Single-nucleus multi-omics of human stem cell-derived islets identifies deficiencies in lineage specification[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(6): 904-916. DOI: 10.1038/s41556-023-01150-8.
- [20] ITO Y, SUN T, TANAKA H, et al. Tissue sodium accumulation induces organ inflammation and injury in chronic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8329. DOI: 10.3390/ijms24098329.
- [21] ANDERSEN DB, HOLST JJ. Peptides in the regulation of glucagon secretion[J]. *Peptides*, 2022, 148: 170683. DOI: 10.1016/j.peptides.2021.170683.
- [22] LEE JH, LEE J. Endoplasmic reticulum (ER) stress and its role in pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction and senescence in type 2 diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4843. DOI: 10.3390/ijms23094843.
- [23] LEFEBVRE P, CARIU B, LIEN F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation[J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(1): 147-191. DOI: 10.1152/physrev.00010.2008.
- [24] CHÁVEZ-TALavera O, TAILLEUX A, LEFEBVRE P, et al. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7): 1679-1694. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.055.
- [25] BUDD MA, MONAJEMI M, COLPITTS SJ, et al. Interactions between islets and regulatory immune cells in health and type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(11): 2378-2388. DOI: 10.1007/s00125-021-05565-6.
- [26] PEIRIS H, BONDER CS, COATES PTH, et al. The  $\beta$ -cell/EC axis: how do islet cells talk to each other?[J]. *Diabetes*, 2014, 63(1): 3-11. DOI: 10.2337/db13-0617.
- [27] ALMAÇA J, CAICEDO A, LANDSMAN L. Beta cell dysfunction in diabetes: the islet microenvironment as an unusual suspect[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(10): 2076-2085. DOI: 10.1007/s00125-020-05186-5.
- [28] THIEL G, MÜLLER I, RÖSSLER OG. Expression, signaling and function of EGR transcription factors in pancreatic  $\beta$ -cells and insulin-responsive tissues[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 388(1/2): 10-19. DOI: 10.1016/j.mce.2014.03.001.
- [29] THIEL G, RÖSSLER OG. Glucose homeostasis and pancreatic islet size are regulated by the transcription factors ELK-1 and EGR-1 and the protein phosphatase calcineurin[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(1): 815. DOI: 10.3390/ijms24010815.
- [30] LEU SY, KUO LH, WENG WT, et al. Loss of EGR-1 uncouples compensatory responses of pancreatic  $\beta$  cells[J]. *Theranostics*, 2020, 10(9): 4233-4249. DOI: 10.7150/thno.40664.
- [31] LI L, FU G, LIU C, et al. ATF3/EGR1 regulates myocardial ischemia/reperfusion injury induced autophagy and inflammation in cardiomyocytes[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2024, 70(3): 125-129. DOI: 10.14715/cmb/2024.70.3.18.
- [32] CHEN JW, HUANG MJ, CHEN XN, et al. Transient upregulation of EGR1 signaling enhances kidney repair by activating SOX9(+) renal tubular cells[J]. *Theranostics*, 2022, 12(12): 5434-5450. DOI: 10.7150/thno.73426.
- [33] CHANG I, KIM S, KIM JY, et al. Nuclear factor kappaB protects pancreatic beta-cells from tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated apoptosis[J]. *Diabetes*, 2003, 52(5): 1169-1175. DOI: 10.2337/diabetes.52.5.1169.
- [34] KIM EK, KWON KB, HAN MJ, et al. Coptidis rhizoma extract protects against cytokine-induced death of pancreatic beta-cells through suppression of NF- $\kappa$ B activation[J]. *Exp Mol Med*, 2007, 39(2): 149-159. DOI: 10.1038/emm.2007.17.
- [35] KIM EK, KWON KB, KOO BS, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  protects pancreatic beta-cells from cytokine-induced cytotoxicity via NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(6): 1260-1275. DOI: 10.1016/j.biocel.2007.04.005.
- [36] WANG J, WEBB G, CAO Y, et al. Contrasting patterns of expression of transcription factors in pancreatic alpha and beta cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(22): 12660-12665. DOI: 10.1073/pnas.1735286100.
- [37] HARTMAN MG, LU D, KIM ML, et al. Role for activating transcription factor 3 in stress-induced  $\beta$ -cell apoptosis[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(13): 5721-5732. DOI: 10.1128/mcb.24.13.5721-5732.2004.
- [38] ZMUDA EJ, QI L, ZHU MX, et al. The roles of ATF3, an adaptive-response gene, in high-fat-diet-induced diabetes and pancreatic beta-cell dysfunction[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(7): 1423-1433. DOI: 10.1210/me.2009-0463.

(收稿日期: 2024-07-22)

(本文编辑: 方引超 吴秋玲)