·综述·

单细胞 RNA 测序在肾脏领域的研究进展

王鑫瑶　邓振领　王悦
北京大学第三医院肾内科 100191
通信作者：王悦，Email：bjwangyue@sina.com

开放科学
（资源服务）
标识码（OSID）

【摘要】 肾脏是结构和功能高度复杂的器官，由多种细胞类型组成，明确各种类型及其亚型细胞在生理和病理状态下基因转录图谱及其变化对阐明肾脏结构、功能以及疾病的发病机制极为重要。单细胞 RNA 测序（single-cell RNA sequencing，scRNA-seq）的发展引起转录组学研究模式的转变，从对大量组织基因转录的平均水平的分析转向对特定器官（或组织）中单细胞基因转录的细胞水平的研究。本文在阐述 scRNA-seq 技术及其揭示的新发现的肾脏细胞亚型和功能的基础上，重点对常见的多种肾脏疾病肾组织中免疫细胞 scRNA-seq 的研究进展进行综述。

【关键词】 单细胞 RNA 测序；肾脏疾病；免疫细胞

基金项目：国家自然科学基金（81870488）；北京大学医学部医-X 交叉种子基金项目（BMU2020MX030）

DOI：10.3969/j.issn.1671-2390.y20-092

Research advances of single-cell RNA sequencing in kidney

Wang Xin-yao, Deng Zhen-ling, Wang Yue
Department of Nephrology, Peking University Third Hospital, 100191 *Beijing, China*
Corresponding author: Wang Yue, Email: bjwangyue@sina.com

【Abstract】 Composed of multiple cell types, kidney is an organ with highly complex structures and functions. Thus it is quite important to clarify the gene transcription map and changes of various types and subtypes of cells under physiological and pathological conditions to elucidate the structure, function and pathogenesis of the diseases. The development of single-cell RNA sequencing has triggered a shift in transcriptomic researches from analyzing the average level of gene transcription in various tissues to transcribing single-cell genes in specific organs (or tissues) at the cellular level. Based upon the elaboration of scRNA-seq technology and the newly discovered subtypes and functions of kidney cells, this review focused upon research advances of scRNA-seq of immune cells in kidney tissues of common kidney diseases.

【Key words】 Single-cell RNA sequencing; Kidney diseases; Immune cells

Fund program: National Natural Science Fund Project (81870488); Inter-disciplinary Seed Fund Project of Peking University Health Science Center (BMU2020MX030)

DOI：10.3969/j.issn.1671-2390.y20-092

传统的转录组学检测主要对组织或者大量细胞集合体水平进行批量分析，得到的数据是多细胞基因转录的总体水平，常常掩盖了不同细胞之间的差异，很难发现在疾病发展中起重要作用的特定细胞类型。scRNA-seq 在单细胞水平分析基因转录，实现对细胞类型及其亚型进行全面分类，鉴定出新的细胞类型及特异性基因，还可以通过拟时序（pseudotime）分析推断出发育过程中细胞的分化轨迹和细胞亚型的演化过程，这些均有助于揭示疾病的发病机制，为临床诊断和治疗提供新思路。本文在阐述 scRNA-seq 技术在肾脏领域最新研究进展的基础上，重点对常见的多种肾脏病肾组织中免疫细胞 scRNA-seq 的研究进展进行综述。

一、scRNA-seq 技术

scRNA-seq 技术主要包括单细胞悬液制备、单细胞分离、文库构建和数据分析 4 个环节。

1. 单细胞悬液制备　制备高质量的单细胞悬液是 scRNA-seq 成功的关键。对于血液等天然单细胞悬液可使

用梯度离心法进行单细胞悬液制备[1]，而对于肾脏等固体组织需要进行网搓和研磨等机械处理方法和消化酶处理，不同组织解离单细胞所需要的消化酶、消化时间、温度和浓度不同[2]。在细胞解离过程中加入脱氧核糖核酸酶Ⅰ可减少因细胞裂解而导致的细胞聚集[2]，将单细胞悬液经过滤网或过滤器可以去除细胞团、细胞碎片和纤维等杂质。此外，单细胞悬液制备要求及时、快速，以免造成 RNA 降解和应激相关基因活化[3]。

2. *单细胞分离*　常见的方法有手工挑取法、流式细胞分选法和微流控技术[4]。手工挑取法在显微镜下直视提取单细胞，对实验人员技术要求高，且提取的细胞可能为非目标细胞；流式细胞分选法可以分选目标细胞，且捕获量较大，但耗时长，费用大，可能损伤细胞；微流控技术以其高细胞通量、低样本消耗、低分析成本及精确控制等特点已成为单细胞分离及其 cDNA 合成的主流手段，2012 年以来先后有 Fluidigm C1[5]、Drop-seq[6] 和 InDrop[7] 等上市，尤其 10 × Genomics 公司推出的商业化 Chromium 系统[8] 是目前 scRNA-seq 领域最流行的平台，广泛用于单细胞转录组的测序[9]。

3. *文库构建*　即构建单细胞 cDNA 文库，在 cDNA 扩增前引入 UMIs(unique molecular identifiers)或条形码(barcode)可通过消除聚合酶链式反应产生的扩增偏倚，提高数据的准确性及再现性[4]。生成单细胞文库的方法根据 cDNA 覆盖范围分为产生全长(或接近全长)和产生 3′或 5′端标签转录序列两种[10]。目前流行的微流控技术例如 Drop-seq[6] 和 Chromium[8] 生成的是 3′端标签数据，且均引入 UMIs，具有高通量和低成本的优势，适用于复杂组织或肿瘤样本的大量细胞亚群鉴定。

4. *数据分析*　数据分析是通过软件、数据库与算法等进行生物信息学分析[10]，是 scRNA-seq 产出最终研究结果的关键，包括预处理和主要分析两大步骤，其中数据主要分析是 scRNA-seq 应用的重点内容。常常用于鉴定新的细胞类型和亚群，通过聚类分析产生的细胞亚群用颜色编码来表示，基因差异程度用距离来表示[11]。将聚类后的细胞亚群进行差异表达分析能确定差异表达基因或标志基因，可反映细胞亚群的特异性[12]。通过拟时序分析单细胞关键基因的表达模式可以模拟细胞分化发育的动态过程，在发育研究中应用较广[13-14]。cDNA 全长覆盖数据还可进行等位基因表达、RNA 编辑和可变剪接等分析。(图 1)

二、scRNA-seq 在肾脏领域最新研究进展

(一)发现更多新的细胞亚型及特异性基因

2019 年谢静远教授[15] 综述 scRNA-seq 技术在肾脏领域的应用并报道了之前已经发现的细胞类型及亚型，最近又有新的研究报道。其中包括肾小球、肾小管及集合管的细胞亚型及特异性基因，现分述如下。(表 1)

1. *肾小球*　Karaisko 等[16] 对健康小鼠肾小球细胞进行 scRNA-seq 检测，鉴定出包括足细胞、系膜细胞、内皮细胞在内的肾小球固有细胞、少量免疫细胞及小管细胞，发现了内皮细胞与“细胞黏附”、“细胞成熟”、“应激反应”和“细胞增殖”相关的四个基因亚群，说明内皮细胞存在稳态至激活的不同状态。同时，研究者还发现了新的细胞特异性基因如足细胞的 Wsb2、系膜细胞的 Pde3a 及内皮细胞的 Meis2。Fu 等[17] 对链脲佐菌素诱导的内皮型一氧化氮合酶敲除的糖尿病组小鼠及健康对照组小鼠肾小球细胞进行 scRNA-seq，发现了肾小球细胞新的特异性基因如足细胞中的 Magi2 和 Robo2、内皮细胞中 Ramp3 和 Fabp4。Park 等[18] 通过 scRNA-seq 建立健康小鼠全肾脏的单细胞转录组的图谱，发现了 Cdkn1c 和 Bcam 也可作为足细胞特异性基因。

2. *肾小管及集合管*　Chen 等[19] 针对健康小鼠集合管细胞进行 scRNA-seq，鉴定出包括主细胞(principle cell，PC)、A 型润细胞(A-intercalated cell，A-IC)和 B 型润细胞(B-intercalated cell，B-IC)在内的三种集合管细胞类型，还发现了同时表达 PC 和 IC 特异性基因的一种“混合型”细胞类型。有趣的是，Park 等[18] 也报道一种同时表达 PC 和 IC 特异性基因的亚群，通过拟时序分析证实了这种细胞是 IC 向 PC 转化的中间过渡状态，定义为“集合管过渡细胞”。此外，Park 等[18] 还发现了肾小管细胞新的特异性基因如近端小管细胞中的 Hnf4a 和 Slc22a12、远曲小管细胞中 Wnk1 和 Emx1。

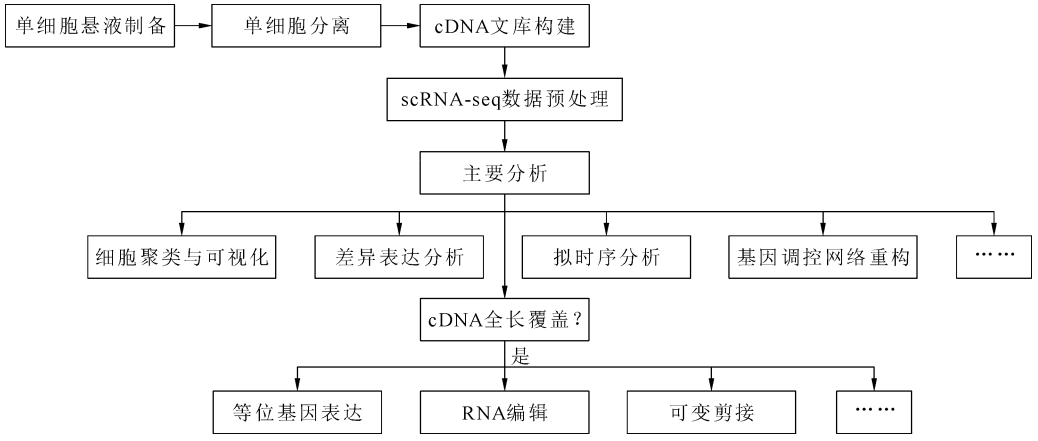

图 1　scRNA-seq 流程示意图

表 1　小鼠肾脏细胞特异性基因报道汇总

细胞类型	已知标记基因	新发现标记基因	参考文献
肾小球			
内皮细胞	Pecam1、Flt1、Emcn、Ehd3、Kdr、Srgn、Egfl7、S100a10、Clic4、Ly6a	Plpp1、Slfn5、Fxyd5、Gimap4、Meis2、Tpm3、Rfk	Karaisko 等[16]
		Cd300lg、Egfl7、Rasgrp3、Ptprb、Cyyr1、Gpihbp1、Ramp3、Tspan7、Adgrl4、Fabp4	Fu 等[17]
系膜细胞	Myl9、Acta2、Tpm2、Cald1、Hopx、Nr4a2、Actn1、Akap12、Rock1、Sh3bgrl	Rasd1、Sncg、Filip1l、Flna、Mef2c、Cstb、Smarca5、Pde3a、Zak	Karaisko 等[16]
		Sfrp2、Agtr1a、Mgp、Ptn、Hopx、S1pr3、Cd248、P2rx1、Lhfp、Fhl2	Fu 等[17]
足细胞	Nphs2、Nphs1、Thsd7a、Synpo Wt1、Cd2ap、Podxl、Col4a3、Golim4、Magi2、Pard3b	Npr3、Zbtb8a、Qk、Tob1、Wsb2 Emc2、Ehd4、Zfp91、Etf1、Emc7 Luc7l2、Mapt	Karaisko 等[16]
		Clic3、Cdkn1c、Enpep、Dpp4、Plce1、Magi2、Rhpn1、Srgap1、Ⅱdr2、Robo2、Mgat5	Fu 等[17]
	Nphs2、Nphs1	Cdkn1c、Bcam、Wt1、Itga3、Lamb2	Park 等[18]
肾小管			
近端小管细胞	Lrp2、Slc27a2	Hnf4a、Slc22a12、Slc34a1、Ass1	Park 等[18]
远曲小管细胞	Slc12a3	Wnk1、Emx1、Pvalb	Park 等[18]

新的细胞亚型及特异性基因的发现使我们进一步了解肾脏结构，并为设计特异性探针提供依据。

3. 揭示更多特定细胞类型的功能　Park 等[18]试图分别通过人类单基因遗传和复杂性状基因疾病相关基因的表达定位来推断小鼠肾脏单细胞的功能。他们发现，与人类单基因遗传有关基因相对应的，大多数蛋白尿同源基因仅在小鼠肾小球足细胞中表达，肾小管酸中毒同源基因仅在 IC 中表达，而血压调节同源基因集中表达在远端小管及集合管细胞中；作为复杂性状基因疾病，慢性肾脏病相关基因主要在小鼠近端小管细胞中表达，与血浆代谢物水平相关的复杂性状基因也表达于近端小管细胞，与血压相关的复杂性状基因则集中表达于足细胞与集合管细胞中。Wu 等[20]将全基因组关联分析中复杂性状基因疾病的数据用于分析人类健康肾脏单细胞，发现慢性肾脏病相关基因不仅于近端小管细胞中表达，还富集于足细胞和集合管细胞，血压相关基因不仅富集于足细胞和集合管细胞，还在系膜细胞中表达。scRNA-seq 结合基因组相关分析在肾脏单细胞中的研究有助于推断特定细胞类型在生理与病理机制方面的作用。

4. 肾脏病中肾组织免疫细胞的研究　几乎所有肾脏疾病都在一定程度上涉及免疫系统的激活，着眼于 scRNA-seq 在常见的肾脏病肾组织中免疫细胞的研究进展，能更好地了解免疫机制在肾脏疾病发生和发展中的作用，有助于制定新的诊疗策略。

（1）狼疮肾炎（lupus nephritis，LN）：Der 等[21]对 LN 患者的肾脏和皮肤活检组织进行 scRNA-seq 检测，鉴定出皮肤的角质形成细胞、肾脏的肾小管细胞、皮肤和肾脏均存在的成纤维细胞、内皮细胞及少量 T 细胞和髓系细胞，发现与健康对照组相比 LN 患者皮肤角质形成细胞中干扰素（interferon，IFN）诱导的基因如 IFI6、IFI27 显著增加，LN 患者肾小管细胞中 IFN 信号的水平与蛋白尿的严重程度及治疗反应相关，可以为 LN 针对 IFN 及其信号通路的治疗方法提供分子基础。Der 等[22]还对治疗反应不同的 LN 患者肾小管及角质形成细胞进行 scRNA-seq，发现对治疗无应答的患者肾小管细胞和角质形成细胞中编码细胞外基质蛋白的基因如 COL1A1 等表达上调，这与肾小管间质纤维化是 LN 预后不良的标志相一致[23]。Arazi 等[24]建立了 LN 肾脏免疫细胞图谱，包括髓系细胞、B 细胞、NK 细胞和 T 细胞等 21 个免疫细胞亚群，发现这些免疫细胞常常表达趋化因子受体 CXCR4 和 CX3CR1；LN 患者尿液中免疫细胞的基因表达与肾组织中免疫细胞如巨噬细胞和 T 细胞等高度一致。

（2）糖尿病肾病：Fu 等[17]对糖尿病组小鼠和健康对照组小鼠进行 scRNA-seq，发现糖尿病组小鼠肾小球系膜细胞和足细胞比例减少，而内皮细胞和免疫细胞比例增加，且增加的免疫细胞主要是巨噬细胞，尤其是 M1 型，提示 M1 型巨噬细胞可能在糖尿病肾病炎症反应中起重要作用。

（3）移植肾排斥反应：Wu 等[25]对抗体介导的急性排斥反应患者的肾活检组织和健康对照肾组织共 8746 个单细胞进行 scRNA-seq，鉴定出包括大多数肾脏固有细胞和主要免疫细胞在内共 16 种细胞，其中 CD16 + 非经典和经典单核细胞两个亚群在移植肾组织中显著增加，CD16 + 非经典单核细胞与树突细胞成熟相关。由于 B-浆细胞簇是目前抗体介导的急性排斥反应治疗的主要靶点，研究者还重点分析了 B-浆细胞簇，鉴定出免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）低表达的 B 细胞簇、Ig 高表达的多克隆浆细胞簇（成熟 B 细胞）和产生抗体的 Ig 高表达的单克隆浆细胞簇，这些发现有助于阐明移植肾急性排斥反应的发生机制。

（4）肾脏肿瘤：肾脏肿瘤中存在免疫细胞浸润，免疫细胞浸润的程度是肿瘤预后不良的独立预测因子[26]。Young 等[27]通过 scRNA-seq 比较了人类肾脏肿瘤、正常胚胎、儿童和成人肾脏单细胞转录组，发现 Wilms 肿瘤细胞起源于异常胚胎细胞，成人肾细胞癌起源于近曲小管细胞 SLC17A3 + VCAM1 + SLC7A13-亚型。Young 等[27]还在肾细胞癌组织中发现一类表达血管内皮生长因子 A 的巨噬细胞，已知血管内皮生长因子信号通路是肾细胞癌的治疗靶点之

—[28]，提示巨噬细胞可能参与肾脏肿瘤的发生发展。

(5)急性肾损伤和肾脏纤维化：do Valle Duraes 等[29]通过 scRNA-seq 建立了小鼠肾脏急性损伤期、修复期和纤维化期三个阶段的肾脏免疫细胞图谱，发现 T 细胞群是唯一一个在肾损伤早期减少并在损伤晚期显著增加的细胞群，其中调节性 T 细胞在损伤早期和纤维化期的作用不同，在损伤早期白细胞介素-2 和白细胞介素-33 介导的调节性 T 细胞的增加可保护肾脏免于损伤并延缓纤维化的发展，而在纤维化期调节性 T 细胞则与促进炎症反应和细胞凋亡有关。

三、挑战与展望

scRNA-seq 技术的出现和进步无疑带来生物学领域颠覆性发展，但 scRNA-seq 仍面临很多挑战，高质量单细胞悬液制备和测序深度不足常常导致不能检测到肾脏全部细胞类型及每个单细胞全部转录基因。为了解决该问题，有研究将单核 RNA 测序与 scRNA-seq 进行比较，发现单核 RNA 测序与 scRNA-seq 相比有相同的基因检测敏感性，且具有解离偏倚低、可采用冰冻样本及较低的人为应激反应等优势[30-31]。但细胞核中的 RNA 仅占整个细胞 RNA 的 10%～20%[32]，不能反映细胞全部转录本表达，若将二者联合有助于更加全面、深入地阐明单细胞基因转录情况。随着单细胞基因测序在肾脏领域的日益扩展和加深，我们能更加理解肾脏细胞构成、功能及其动态演变，以及各种肾脏疾病的发生发展，更好阐明肾脏衰老和肾脏疾病发病机制，并有助于开发新的诊断及治疗方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Villani AC, Satija R, Reynolds G, et al. Single-cell RNA-seq reveals new types of human blood dendritic cells, monocytes, and progenitors[J]. Science, 2017, 356(6335): eaah4573. DOI: 10.1126/ science. aah 4573.

[2] Lafzi A, Moutinho C, Picelli S, et al. Tutorial: guidelines for the experimental design of single-cell RNA sequencing studies[J]. Nat Protoc, 2018, 13(12): 2742-2757. DOI: 10. 1038/s41596-018-0073-y.

[3] van den Brink SC, Sage F, Vértesy Á, et al. Single-cell sequencing reveals dissociation-induced gene expression in tissue subpopulations[J]. Nat Methods, 2017, 14(10): 935-936. DOI: 10.1038/nmeth. 4437.

[4] Hwang B, Lee JH, Bang D. Single-cell RNA sequencing technologies and bioinformatics pipelines[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(8): 96. DOI: 10. 1038/s12276-018-0071-8.

[5] Islam S, Zeisel A, Joost S, et al. Quantitative single-cell RNA-seq with unique molecular identifiers[J]. Nat Methods, 2014, 11(2): 163-166. DOI: 10. 1038/nmeth. 2772.

[6] Macosko EZ, Basu A, Satija R, et al. Highly parallel genome-wide expression profiling of individual cells using nanoliter droplets[J]. Cell, 2015, 161(5): 1202-1214. DOI: 10. 1016/j. cell. 2015. 05. 002.

[7] Klein AM, Mazutis L, Akartuna I, et al. Droplet barcoding for single-cell transcriptomics applied to embryonic stem cells[J]. Cell, 2015, 161(5): 1187-1201. DOI: 10. 1016/j. cell. 2015. 04. 044.

[8] Zheng GXY, Terry JM, Belgrader P, et al. Massively parallel digital transcriptional profiling of single cells[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14049. DOI: 10. 1038/ncomms14049.

[9] Lindström NO, Guo JJ, Kim AD, et al. Conserved and divergent features of mesenchymal progenitor cell types within the cortical nephrogenic niche of the human and mouse kidney[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(3): 806-824. DOI: 10. 1681/asn. 2017080890.

[10] Chen G, Ning BT, Shi TL. Single-cell RNA-seq technologies and related computational data analysis[J]. Front Genet, 2019, 10: 317. DOI: 10. 3389/fgene. 2019. 00317.

[11] Kiselev VY, Andrews TS, Hemberg M. Challenges in unsupervised clustering of single-cell RNA-seq data[J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(5): 273-282. DOI: 10. 1038/s41576-018-0088-9.

[12] Soneson C, Robinson MD. Bias, robustness and scalability in single-cell differential expression analysis[J]. Nat Methods, 2018, 15(4): 255-261. DOI: 10. 1038/nmeth. 4612.

[13] Wang P, Chen YD, Yong J, et al. Dissecting the global dynamic molecular profiles of human fetal kidney development by single-cell RNA sequencing[J]. Cell Rep, 2018, 24(13): 3554-3567. e3. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2018. 08. 056.

[14] Menon R, Otto EA, Kokoruda A, et al. Single-cell analysis of progenitor cell dynamics and lineage specification in the human fetal kidney[J]. Development, 2018, 145(16): v164038. DOI: 10. 1242/dev. 164038.

[15] 杨明鑫，魏鸿擎，谢静远. 单细胞转录组测序及其在肾脏疾病研究中的应用进展[J]. 诊断学理论与实践，2019，18(4)：475-478. DOI：10. 16150/j. 1671-2870. 2019. 04. 019.
Yang MX, Wei HQ, Xie JY. Single-cell transcriptome sequencing and its application in kidney disease research[J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2019, 18(4): 475-478. DOI: 10. 16150/j. 1671-2870. 2019. 04. 019.

[16] Karaiskos N, Rahmatollahi M, Boltengagen A, et al. A single-cell transcriptome atlas of the mouseGlomerulus[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(8): 2060-2068. DOI: 10. 1681/ASN. 2018030238.

[17] Fu J, Akat KM, Sun ZG, et al. Single-cell RNA profiling of glomerular cells shows dynamic changes in experimental diabetic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(4): 533-545. DOI: 10. 1681/asn. 2018090896.

[18] Park J, Shrestha R, Qiu CX, et al. Single-cell transcriptomics of the mouse kidney reveals potential cellular targets of kidney disease[J]. Science, 2018, 360(6390): 758-763. DOI: 10. 1126/science. aar2131.

[19] Chen L, Lee JW, Chou C, et al. Transcriptomes of major renal collecting duct cell types in mouse identified by single-cell RNA-seq[J]. Proc Natl Acad Sci U S A., 2017, 114(46): E9989-E9998. DOI: 10. 1073/pnas. 1710964114.

[20] Wu HJ, Uchimura K, Donnelly EL, et al. Comparative analysis and refinement of human PSC-derived kidney organoid differentiation with single-cell transcriptomics[J]. Cell Stem Cell, 2018, 23(6): 869-881. e8. DOI: 10. 1016/j. stem. 2018. 10. 010.

[21] Der E, Ranabothu S, Suryawanshi H, et al. Single cell RNA sequencing to dissect the molecular heterogeneity in lupus nephritis[J]. JCI Insight, 2017, 2(9): e93009. DOI: 10. 1172/jci. insight. 93009.

[22] Der E, the Accelerating Medicines Partnership Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus (AMP RA/SLE) Consortium, Suryawanshi H, et al. Tubular cell and keratinocyte single-cell transcriptomics applied to lupus nephritis reveal type I IFN and fibrosis relevant pathways[J]. Nat Immunol, 2019, 20(7): 915-927. DOI: 10.1038/s41590-019-0386-1.

[23] Hsieh C, Chang A, Brandt D, et al. Predicting outcomes of lupus nephritis with tubulointerstitial inflammation and scarring [J]. Arthritis Care Res, 2011, 63(6): 865-874. DOI: 10.1002/acr.20441.

[24] Arazi A, Rao DA, Berthier CC, et al. The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis[J]. Nat Immunol 2019, 20(7): 902-914. DOI: 10.1038/s41590-019-0398-x.

[25] Wu HJ, Malone AF, Donnelly EL, et al. Single-cell transcriptomics of a human kidney allograft biopsy specimen defines a diverse inflammatory response[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(8): 2069-2080. DOI: 10.1681/asn.2018020125.

[26] Webster WS, Lohse CM, Thompson RH, et al. Mononuclear cell infiltration in clear-cell renal cell carcinoma independently predicts patient survival[J]. Cancer, 2006, 107(1): 46-53. DOI: 10.1002/cncr.21951.

[27] Young MD, Mitchell TJ, Vieira Braga FA, et al. Single-cell transcriptomes from human kidneys reveal the cellular identity of renal tumors[J]. Science, 2018, 361(6402): 594-599. DOI: 10.1126/science.aat1699.

[28] Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update[J]. Eur Urol, 2015, 67(5): 913-924. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005.

[29] do Valle Duraes F, Lafont A, Beibel M, et al. Immune cell landscaping reveals a protective role for regulatory T cells during kidney injury and fibrosis [J]. JCI Insight, 2020, 5(3): e130651. DOI: 10.1172/jci.insight.130651.

[30] Wu HJ, Kirita Y, Donnelly EL, et al. Advantages of single-nucleus over single-cell RNA sequencing of adult kidney: rare cell types and novel cell states revealed in fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(1): 23-32. DOI: 10.1681/asn.2018090912.

[31] Gao R, Kim C, Sei E, et al. Nanogrid single-nucleus RNA sequencing reveals phenotypic diversity in breast cancer[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 228. DOI: 10.1038/s41467-017-00244-w.

[32] Potter SS. Single-cell RNA sequencing for the study of development, physiology and disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(8): 479-492. DOI: 10.1038/s41581-018-0021-7.

（收稿日期：2020-05-12）

双特异性磷酸酶在肾脏疾病中的研究进展

杜宇　章波　赵景宏
陆军军医大学第二附属医院肾内科，重庆 400037
通信作者：赵景宏，Email：zhaojh@tmmu.edu.cn

开放科学
（资源服务）
标识码（OSID）

【摘要】 双特异性磷酸酶（dual-specificity phosphatases，DUSPs）是酪氨酸磷酸酶（protein tyrosine phosphatases，PTPs）家族中的一员，具有使磷酸化的底物蛋白丝/苏氨酸以及酪氨酸脱磷酸化的双重作用。近年来，随着对 DUSPs 家族成员的深入研究表明，DUSPs 能够参与机体多种生理及病理活动。而与丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）途径相关的 DUSPs 在多种肾脏疾病中发挥着重要调控作用。本文在深入理解 DUSPs 在肾脏病领域中研究进展的基础上，就 DUSPs 的一般特性及其在肾脏病中的研究现状做一综述。

【关键词】 双特异性磷酸酶；MAPK 磷酸酶；肾脏疾病
DOI：10.3969/j.issn.1671-2390.y20-017

Research advances of dual-specificity phosphatases in kidney disease

Du Yu, Zhang Bo, Zhao Jing-hong
Department of Nephrology, Key Laboratory for Prevention & Treatment of Chronic Kidney Disease of Chongqing, Kidney Center of PLA, Xinqiao Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400037, *China*
Corresponding author: Zhao Jing-hong, Email: zhaojh@tmmu.edu.cu

【Abstract】 Belonging to the family of protein tyrosine phosphatases, DUSPs (dual-specificity phosphatases) can dephosphorylate both serine/threonine and tyrosine residues concurrently. In recent years, with the in-depth study of DUSPs, they have been implicated as major participants in various physiological and pathological activities. And DUSPs related to MAPK (mitogen-activated protein kinase) play a vital regulatory role in a variety of kidney diseases. This review summarized