



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250037
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250037
China Journal of General Surgery, 2025, 34(2):327-337.

· 基础研究 ·

慢性皮肤溃疡的细胞异质性的单细胞转录组测序及临床意义分析

王楚望¹, 周建大¹, 向艳莲¹, 李珮婷¹, 王少华¹, 陈佳¹, 陈舒悦¹, 熊武², 刘钰³, 符晓⁴

(1. 中南大学湘雅三医院 烧伤整形外科, 湖南 长沙 410013; 2. 湖南中医药大学附属第一医院 烧伤整形外科, 湖南 长沙 410007; 3. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南 长沙 410208; 4. 中南大学湘雅二医院 肾内科, 湖南 长沙 410011)

摘要

背景与目的: 目前, 慢性皮肤溃疡仍是影响患者日常生活及心理负担的重要疾病, 其组织内细胞及细胞外基质的异常可能破坏微环境内的平衡, 从而阻碍正常的皮肤修复进程, 导致溃疡迁延不愈。其发生发展机制及诊断标志物尚无相关研究。单细胞测序是近年来新发展的高通量测序方法, 通过对单细胞分辨率下的基因测序, 精准地揭示疾病的机制, 在多种疾病中均有研究。本研究利用单细胞转录组测序(scRNA-Seq)技术检测慢性皮肤溃疡组织细胞异质性, 以期阐明慢性溃疡难以愈合的潜在分子机制, 并为临床治疗提供新思路。

方法: 通过scRNA-Seq技术, 比较慢性溃疡组织和正常皮肤组织在细胞亚群及基因表达层面的差异。使用微流控平台对单细胞进行分选, 并构建cDNA文库, 随后进行差异基因分析和功能富集分析。

结果: scRNA-Seq分析揭示了慢性溃疡组织的显著免疫-代谢重塑特征: 溃疡组织中B细胞、单核细胞及巨噬细胞数量较对照正常组织增加2.1~3.5倍, 同时伴随胶原合成基因(COL1A1/COL3A1)的广泛激活与免疫调节因子(如颗粒酶家族GZMA/GZMB/H)的协同抑制。跨细胞亚群的功能网络分析显示, HIF-1信号介导的缺氧应答与PI3K/Akt通路异常形成正反馈环路, 加剧炎症因子(CXCL3/8, TGFBI)的分泌失衡及线粒体氧化磷酸化代偿性上调。

结论: 慢性皮肤溃疡在细胞异质性和基因表达方面有显著差异, 提示慢性溃疡不仅是单纯的组织缺损, 更是由长期炎症和免疫失调主导的复杂病理过程。慢性溃疡微环境中多细胞亚群的协同失调, 其持续性炎症反应与代谢异常通过HIF-1/TNF/MAPK通路网络相互关联。颗粒酶基因家族下调及组蛋白修饰异常可能共同导致免疫清除缺陷, 为开发靶向表观调控或线粒体功能的新型疗法提供理论依据。

关键词

皮肤溃疡; 单细胞测序; 异质性; 基因表达谱

中图分类号: R632.1

Single-cell transcriptome sequencing and clinical significance analysis of cellular heterogeneity in chronic skin ulcers

WANG Chuwang¹, ZHOU Jianda¹, XIANG Yanlian¹, LI Peiting¹, WANG Shaohua¹, CHEN Jia¹, CHEN Shuyue¹, XIONG Wu², LIU Yu³, FU Xiao⁴

(1. Department of Burn and Plastic Surgery, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China;

基金项目: 芙蓉实验室基金资助项目(2023SK2115); 湖南省科技创新计划基金资助项目(2021RC4058)。

收稿日期: 2024-01-20; **修订日期:** 2025-02-10。

作者简介: 王楚望, 中南大学湘雅三医院博士研究生, 主要从事慢性创面疾病方面的研究。

通信作者: 符晓, Email: fuxiao2064@csu.edu.cn

2. Department of Burn and Plastic Surgery, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China;
3. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;
4. Department of Nephrology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract

Background and Aims: Chronic skin ulcers are a significant disease affecting patients' daily lives and psychological well-being. Abnormalities in the cells and extracellular matrix within the tissue may disrupt the balance of the microenvironment, hindering the normal skin repair process and leading to delayed healing of the ulcer. There is currently a lack of research on the mechanisms underlying the development of chronic ulcers and their diagnostic biomarkers. Single-cell sequencing, a newly developed high-throughput sequencing method in recent years, uses gene sequencing at the single-cell resolution to precisely reveal disease mechanisms and has been applied in various diseases. This study used single-cell transcriptome sequencing (scRNA-Seq) to investigate the cellular heterogeneity in chronic skin ulcer tissue to elucidate the potential molecular mechanisms behind delayed healing and provide new insights for clinical treatment.

Methods: The scRNA-Seq technology was used to compare the differences in cell subpopulations and gene expression between chronic ulcer tissue and normal skin tissue. Single cells were sorted using a microfluidic platform, and cDNA libraries were constructed for subsequent differential gene analysis and functional enrichment analysis.

Results: scRNA-Seq analysis revealed significant immune-metabolic remodeling features in chronic ulcer tissue: the number of B cells, monocytes, and macrophages in ulcer tissue increased by 2.1 to 3.5 times compared to the normal tissue control. This was accompanied by widespread activation of collagen synthesis genes (COL1A1/COL3A1) and synergistic suppression of immune regulators (e.g., granzyme family GZMA/GZMB/H). Cross-cell subpopulation functional network analysis showed that hypoxia response mediated by the HIF-1 signaling pathway and PI3K/Akt pathway abnormalities formed a positive feedback loop, exacerbating the imbalance in the secretion of inflammatory factors (CXCL3/8, TGFBI) and compensatory upregulation of mitochondrial oxidative phosphorylation.

Conclusion: Chronic skin ulcers exhibit significant differences in cellular heterogeneity and gene expression, suggesting that chronic ulcers are not simply tissue defects but a complex pathological process dominated by chronic inflammation and immune dysregulation. The coordinated dysregulation of multiple cell subpopulations in the ulcer microenvironment, along with persistent inflammatory responses and metabolic abnormalities, is interconnected through the HIF-1/TNF/MAPK pathway network. Downregulation of granzyme gene family members and abnormal histone modifications may contribute to immune clearance defects, providing a theoretical basis for developing novel therapies targeting epigenetic regulation or mitochondrial function.

Key words

Skin Ulcer; Single Cell Sequencing; Heterogeneity; Gene Expression Profiling

CLC number: R632.1

慢性皮肤溃疡 (chronic skin ulcer) 是指在多种致病因素干扰下, 治疗超过1个月仍创面愈合缓慢的一类常见临床疾病, 包括血管性溃疡 (动脉闭塞硬化、静脉曲张)、压力性溃疡、动静脉溃疡和糖尿病溃疡等^[1-2]。其中血管性溃疡受到血管内压力、血栓风险、自身免疫因素及伤口周围的皮肤

完整性影响其愈合过程, 动脉溃疡中的血栓及血小板影响的上皮-间质转化同样也影响其愈合过程^[3-5]。其病理过程涉及持续性炎症、血管生成障碍及细胞外基质重塑异常, 导致创面愈合困难, 给患者日常生活和行动造成阻碍, 更严重的情况下需要截肢, 给患者生理心理和社会带来巨大的

负担^[1]。尽管传统研究已揭示创面愈合分期的基本规律,但针对慢性溃疡微环境中细胞异质性、免疫代谢交互及表观遗传调控等分子机制仍存在认知缺口。

随着高通量测序技术的发展,转录组测序(RNA-Seq)技术已被用于深入探究慢性创面愈合中的分子机制^[6-7],其中单细胞转录组测序(scRNA-Seq)可在单细胞分辨率下对基因表达情况进行精准解析^[8],如揭示无法愈合的糖尿病足溃疡中血管内皮细胞的转录组特征^[9]及相关治疗靶点^[10],相比传统转录组学研究,scRNA-Seq不仅能揭示总体差异,还能识别不同细胞亚群在特定病理环境下的关键分子变化^[11-14]。目前尚无血管性溃疡(如:动脉闭塞硬化、静脉曲张等)的慢性创面相关scRNA-Seq研究,因此,本研究采用scRNA-Seq比较慢性溃疡组织与相同解剖部位的正常皮肤组织基因表达及细胞通路间的差异,通过微流控平台的单细胞分选与测序构建cDNA文库,并对所得数据进行聚类及差异基因分析,以期进一步认识慢性皮肤溃疡的特异性细胞通信模式,为慢性皮肤溃疡的发病机制、预后和治疗选择提供更多理论依据。

1 材料与方法

1.1 样本来源

本研究纳入标准为病程超过4周的难愈性慢性溃疡患者,排除标准如下:合并糖尿病、肝肾功能障碍、自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎)、活动性感染或恶性肿瘤病史、既往食物或药物过敏史、近3个月内接受过免疫抑制剂、化疗药物或激素类药物治疗。所有患者均在中南大学湘雅三医院接受治疗。本研究相关的样本采集、运输及管理流程已通过中南大学湘雅三医院伦理委员会审批(项目编号:Fast I 20001)。由经验丰富的主治医师进行手术采样,切取溃疡部位的溃疡组织及距离溃疡边缘3 cm处的正常皮肤组织部分。部分溃疡组织送检病理,另一部分置于细胞保存液中,供后续单细胞测序使用。

1.2 仪器和主要试剂

仪器: GEXSCOPE[®]微流控芯片,中国, Singleron公司; PCR扩增仪,中国, BGI公司; Qubit 3.0荧光计,美国, Thermofisher公司; Illumina

平台,美国, Illumina公司。软件: SOAPnuke软件, v1.5.6; UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection); SingleR。试剂: GEXSCOPE[®]组织消化试剂盒,中国, Singleron公司; 特异细胞条形码磁珠,美国, Thermofisher公司; PBS,美国, SIGMA公司; Tween-20,美国, SIGMA公司; 无水乙醇,美国, SIGMA公司; Ampure纯化磁珠,美国, Thermofisher公司。

1.3 组织细胞的提取及微流控分选

进行单细胞测序前,需要将组织样本消化成单细胞悬液,冲洗并剪碎组织、加入0.25%胰酶-EDTA溶液在37℃下反应15 min、评价消化液中细胞悬浮状态、加入无角质细胞完全培养基终止消化、通过40 μm细胞滤网过滤、1 500 r/min离心5 min、使用红细胞裂解液裂解红细胞、洗涤重悬,并最终对细胞计数^[15]。获得的单细胞悬液需要满足细胞浓度在 $1 \times 10^5 \sim 1.2 \times 10^6$ /mL之间,且细胞活力>85%。通过微流控捕捉单细胞,对单细胞进行条形码标记,使用PBST混悬细胞悬液。

1.4 转录组文库构建及分析

在细胞裂解后,对带有特异标签的细胞的mRNA进行捕获,逆转录合成cDNA,使用纯化磁珠纯化后,对合成的cDNA检测浓度及片段大小进行质控。使用大规模单细胞转录组试剂盒及PCR仪进行cDNA测序文库构建。在文库质控合格后,利用Illumina平台按照设定参数进行测序。使用SOAPnuke软件(v1.5.6)去除接头序列并过滤无法确定碱基占比>10%的低质量数据。运用UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection)进行降维分析,并通过SingleR对单细胞亚群进行注释。

1.5 差异表达基因鉴定及功能富集分析

使用Seurat软件包对细胞中的差异表达基因进行分析, $P < 0.05$ 为显著差异,其中 $\text{avg_log}_2\text{FC}$ 表示基因倍数变化。对排名前十的显著上调和显著下调基因分别进行KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)富集分析及Gene Ontology生物过程(GO_BP)富集分析。

1.6 统计学处理

主要使用R语言进行数据统计分析。差异基因分析采用Wilcoxon检验计算其显著性,功能富集分析则借助DAVID数据库提供的Fisher's Exact检验判定显著性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 样本信息与细胞UMAP聚类

共收集7份组织样本，其中5份来自溃疡组织（腿部3例：UL1、UL2、UL5；臀部2例：UH3、UH4），2份来自对照组皮肤（腿部CL6；臀部

CH7）（图1）。对数据进行标准化后，对细胞进行聚类并分成18个亚群，标注为B细胞、软骨细胞、内皮细胞、角质形成细胞、巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞、T细胞及组织来源干细胞等。溃疡组的B细胞、单核细胞、巨噬细胞及组织来源干细胞数量明显高于对照组（图2）。



图1 来自溃疡组织的样本
Figure 1 Sample from ulcer tissue

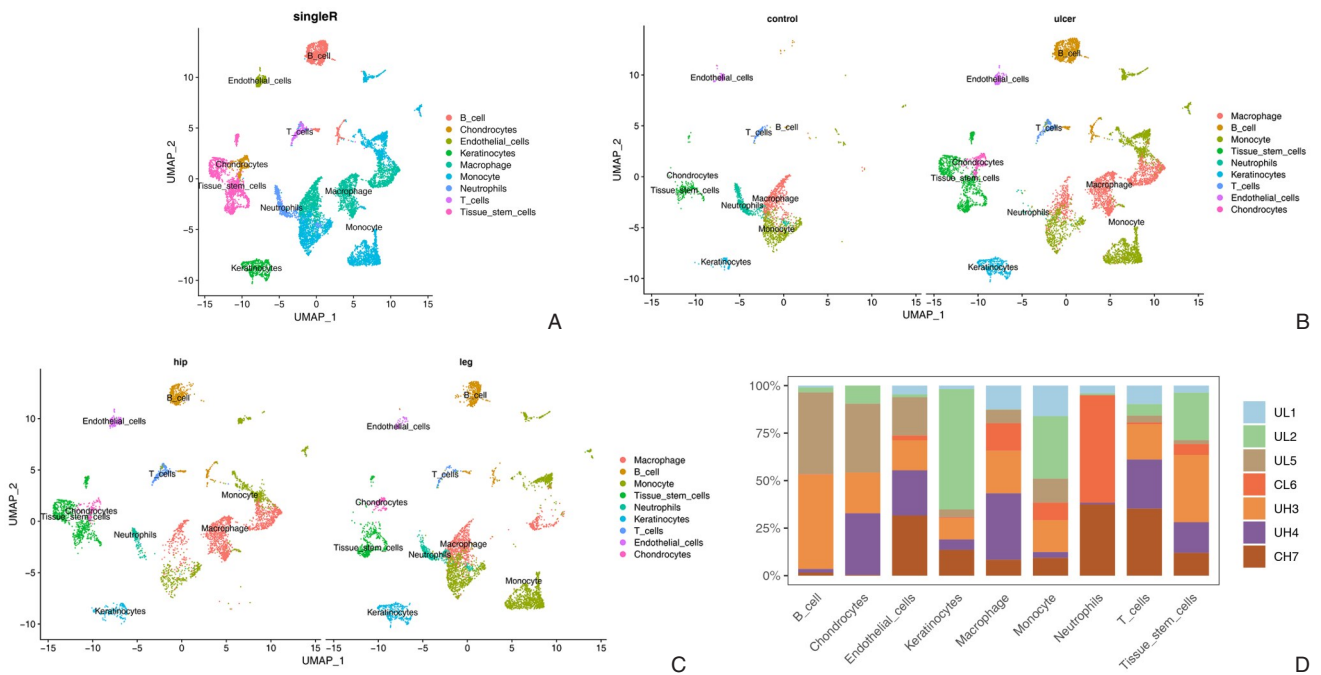


图2 不同组织中各种细胞群的分布 A: 采用不同颜色标记的UMAP图，显示鉴定出的9个不同细胞群的总体细胞分布；B-C: 不同组织中细胞的UMAP图；D: 各样本中不同细胞群所占比例

Figure 2 Distribution of various cell populations in different tissues A: UMAP plot with different color labels, showing the overall distribution of 9 identified cell populations; B-C: UMAP plots of cells from different tissue types; D: Proportions of different cell populations in each sample

2.2 B细胞、内皮细胞与角质形成细胞

在臀部与腿部溃疡组及对照组的B细胞、内皮细胞、角质形成细胞中，部分基因存在明显差异表达。B细胞中COL3A1、IGHG2等上调，EIF1AY、TRIM1等下调；内皮细胞中COL1A2、

COL1A1等上调，ACTB、ITGA6等下调；角质形成细胞中MT-ND1、MT-ND4等上调，LGALS7、FABP5等下调。KEGG分析显示，这些差异基因富集于PI3K/Akt、RNA转运、细胞黏附及逆向神经信号传导等通路（图3）。



图3 溃疡组和对照组中B细胞、内皮细胞及角质形成细胞的基因及功能分析 A-F: 臀部和腿部组中三种细胞的主要差异表达基因; G-L: 臀部和腿部组中三种细胞的KEGG分析, 展示了显著富集的项目

Figure 3 Gene and functional analysis of B cells, endothelial cells, and keratinocytes in the ulcer and control groups A-F: Major differentially expressed genes of the three cell types in the hip and leg groups; G-L: KEGG analysis of the three cell types in the hip and leg groups, showing significantly enriched pathways

2.3 单核细胞、巨噬细胞与中性粒细胞

溃疡组与对照组的单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞亦存在明显差异表达。单核细胞中 CXCL8、CXCL3 等下调，TMSB4X、RPLP1 等上调；巨噬细胞中 COL1A1、COL1A2 等上调，TGFB1、

CLEC5A 等下调。中性粒细胞方面，HES1 低表达，而 HBA2、HBB 等基因高表达。差异基因富集结果提示，这些细胞与 HIF-1、趋化因子、破骨细胞分化等通路相关（图 4）。



图 4 溃疡组和对照组中巨噬细胞、单核细胞和中性粒细胞的基因和功能分析 A-F: 臀部和腿部组中三种细胞的主要差异表达基因; G-L: KEGG 分析, 展示了显著富集的项目

Figure 4 Gene and functional analysis of macrophages, monocytes, and neutrophils in the ulcer and control groups A-F: Major differentially expressed genes of the three cell types in the hip and leg groups; G-L: KEGG analysis, showing significantly enriched pathways

2.4 T细胞与组织来源干细胞

在臀部与腿部溃疡组中，T细胞中HSPA1B、HSPD1等基因上调，MT-RNR1、MALAT1等下调；组织来源干细胞中IGHG4、IGHG3等上调，IL24、

PSMA7等下调。与对照组比较，T细胞差异基因富集于细胞黏附分子、细胞内吞等通路；组织来源干细胞差异基因则在氧化磷酸化、PI3K/Akt等途径上表现突出（图5）。



图5 溃疡组和对照组中T细胞与组织来源干细胞的基因和功能分析 A-D: 臀部和腿部组中两种细胞的主要差异表达基因; E-H: 两种细胞的KEGG分析
Figure 5 Gene and functional analysis of T cells and tissue-derived stem cells in the ulcer and control groups A-D: Major differentially expressed genes of the two cell types in the hip and leg groups; E-H: KEGG analysis of the two cell types

2.5 差异基因GO_BP富集分析

对溃疡组与对照组中差异表达基因的GO_BP分析显示, 不同细胞类型的高表达基因多富集于免疫应答、细胞质翻译、蛋白水解、氧化应激等

过程; 低表达基因则与血管生成、线粒体功能、细胞趋化及细胞因子调控等相关(图6)。这些结果表明, 慢性溃疡局部组织存在多层次的炎症失调与代谢异常。

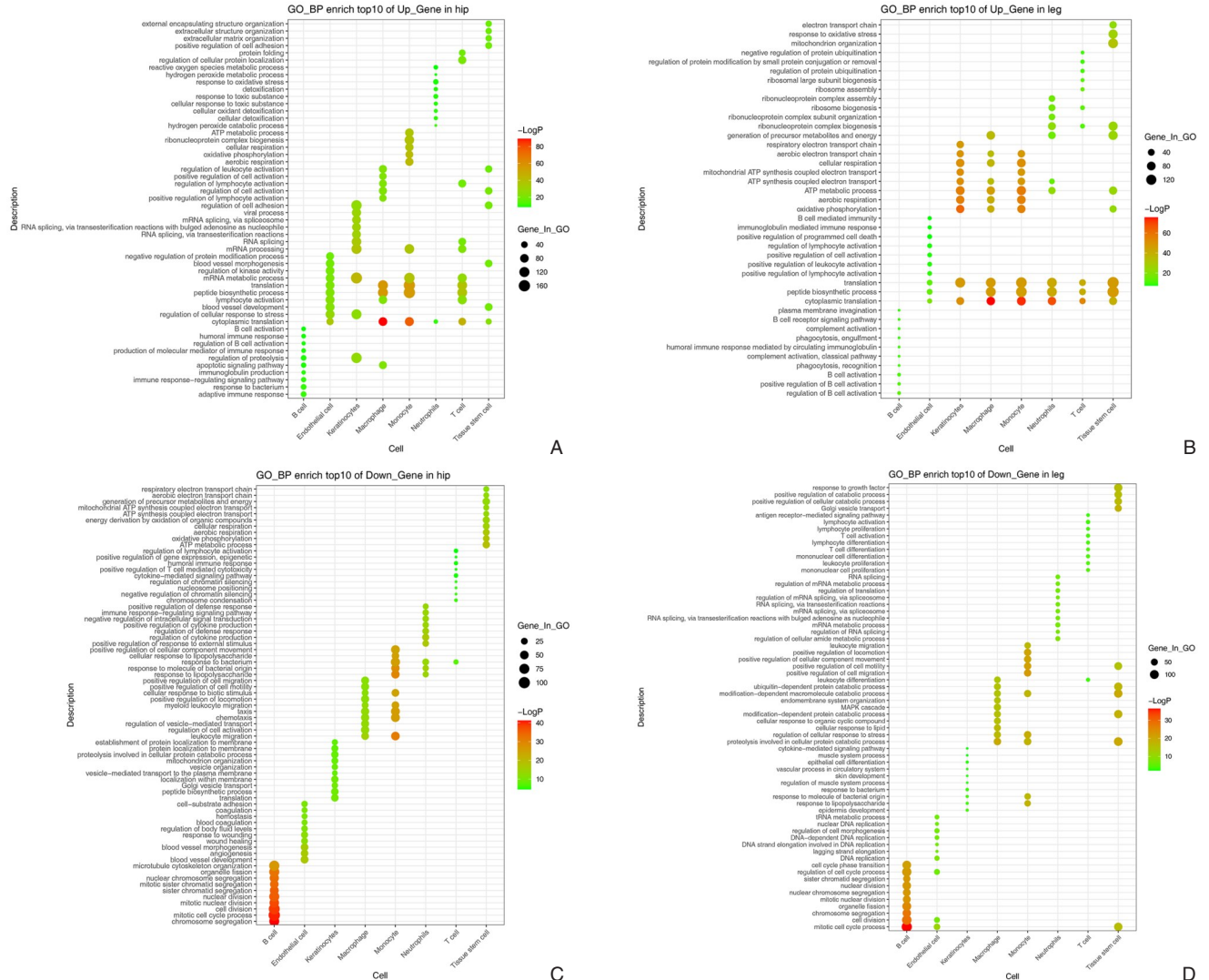


图6 GO_BP富集分析
Figure 6 GO_BP enrichment analysis
A-B: 上调基因; C-D: 下调基因
A-B: Up-regulated genes; C-D: Down-regulated genes

3 讨论

本研究利用单细胞转录组测序技术, 从多个细胞亚群和信号通路层面, 对比分析了慢性皮肤溃疡与正常皮肤组织的差异。在整体结果中发现, 尽管溃疡组和对照组都含有B细胞、T细胞、单核细胞、巨噬细胞、角质形成细胞、内皮细胞等常见细胞类型, 但慢性溃疡组织中的部分细胞亚群数量明显增多, 且多条涉及炎症反应和免疫调控的通路失衡, 提示慢性溃疡并非简单的组织缺损,

而是一种由持续性炎症微环境主导的复杂病理过程, 这之前的研究一致, 如Cui等^[16]发现Tim-3⁺PD-1⁺CD4⁺T细胞在下肢动脉闭塞硬化症患者中高表达, 进而通过影响Th1/Th2平衡调节疾病进展。Amato等^[17]的研究则表明在慢性静脉功能不全和晚期静脉曲张、溃疡患者中, CD4⁺Th17⁺淋巴细胞的激活是疾病的风险因素之一。

颗粒酶基因(GZMA、GZMB、GZMH)在溃疡组织中的显著下调, 表明此类分子对清除受感染细胞或病原体的作用可能被削弱。其中颗粒酶B

(GZMB) 早有报道其介导的细胞凋亡与晚期动脉粥样硬化推动的伤口不愈合相关^[18-19]。已有文献^[20]指出, 可通过激活 caspase 级联反应诱导细胞凋亡, 进而清除病变细胞; 一旦该途径受损, 则可能导致异常或感染细胞无法被及时去除, 反而加剧了局部炎症。同时, 组蛋白修饰与炎症发生的关系也受到关注。HIST1H3C、HIST1H2AJ、HIST1H2AH 等基因在溃疡组织中显著下调, 提示染色质水平的表观遗传调控发生了异常, 可能影响炎症因子的表达或抑制细胞正常增殖, 从而加剧创面修复延缓^[21-25]。值得一提的是, 本研究还发现了此前极少与皮肤溃疡联系的 AL031846.1 与 AC009495.3 这两个基因, 它们在其他肿瘤中也与预后或增殖相关^[26-28], 推测其在慢性溃疡组织中的下调或上调, 可能是局部长期炎症刺激或免疫异常的结果, 后续仍需进一步研究其在细胞免疫或微环境调控中的具体角色。

从富集分析看, HIF-1、TNF、NLRs、MAPK 等多条常见的免疫与血管生成相关通路在溃疡组织中出现明显的表达异常。理论上, 在缺氧环境下应激增高的 HIF-1 若无法充分激活下游 VEGF、EPO、GLUT1 等基因^[29], 就会削弱新生血管形成以及能量供给, 导致机体难以进入有效修复; 而 TNF、NLRs、MAPK 等信号通路与炎症启动密切相关, 其失调不仅影响中性粒细胞和巨噬细胞清除病原体的效率, 也会进一步破坏正常细胞功能。此外, 结合单核细胞和巨噬细胞在溃疡组织中部分线粒体功能基因 (如参与呼吸电子传递、氧化磷酸化和 ATP 合成的基因) 的上调来看, 机体可能试图提高能量代谢来维持修复, 但在一个长期慢性炎症、低氧或养分不足的环境中, 这种“补偿”终究难以扭转局面。

在此过程中, MT2A 与 HSPA1A 等基因的上调也值得关注。已有研究显示, MT2A 与金属离子结合并具有抗氧化和解毒作用; 当其表达量升高时, 可降低线粒体膜电位, 继而诱导细胞凋亡^[30-31]。HSPA1A (HSP70) 则对蛋白质稳态具有保护作用, 有助于应对高温、病原感染等应激环境^[32-34]。在慢性溃疡组织中, 这些基因水平上调可能说明细胞受到强烈的氧化或炎症压力, 机体被迫启动更多的保护或修复机制。但若炎症失控、微环境缺氧持续, 这种保护终究难以恢复创面的正常生理秩序, 反而易造成创面反复感染或修复失败^[35]。

需指出的是, 本研究仍存在一定局限性。首先, 样本量相对较小, 且溃疡组与对照组的解剖部位 (腿部与臀部) 存在异质性, 可能限制结果的普遍性。其次, 尽管单细胞测序解析了细胞亚群差异, 但未结合空间转录组或蛋白质组学验证关键分子的定位与功能, 对机制推断的因果性支撑尚待加强。此外, 患者个体间年龄、病程及合并症的差异可能影响细胞通信与基因表达模式, 未来需扩大样本量并开展多中心队列研究, 结合临床表型分层分析以增强结论可靠性。

综上所述, 本研究依托单细胞测序, 揭示了慢性皮肤溃疡中关键信号通路 (如 HIF-1、TNF、MAPK、PI3K/Akt) 失调、免疫细胞功能紊乱 (颗粒酶基因下调、巨噬细胞极化失衡)、代谢异常 (线粒体功能障碍) 及表观遗传改变 (组蛋白修饰基因异常) 等多层次病理特征。基于此, 潜在治疗策略可聚焦于靶向干预核心通路 (如 HIF-1 激活剂促进血管新生、TNF- α 抑制剂减轻炎症)、重塑免疫微环境 (调控巨噬细胞极化、恢复颗粒酶介导的凋亡功能)、修复代谢-表观遗传稳态 (抗氧化剂、HDAC 抑制剂) 以及基于细胞异质性的个体化分型治疗 (炎症型、血管障碍型、代谢衰竭型)。未来可针对颗粒酶基因、组蛋白修饰位点和线粒体稳态展开更深入的分子研究; 也可通过多组学整合建立分子分型标准, 结合工程化组织修复 (干细胞-支架复合体) 及智能递送系统 (外泌体载药), 推动从机制到临床的精准转化, 为改善慢性溃疡愈合提供创新性解决方案。本研究为后续慢性溃疡的机理探索及个性化治疗策略提供了新的思路和理论依据。

作者贡献声明: 王楚望、向艳莲、李珮婷负责论文撰写、数据分析、统计分析; 王少华、陈佳、陈舒悦负责患者临床样本收集, 熊武、刘钰负责实验思路构思、实验方法设计, 周建大、符晓负责研究指导、经费支持、文章修改。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Sen CK. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2021, 10(5):281-292. doi:10.1089/wound.2021.0026.

- [2] 欧娟娟, 蔡秋妮, 洪诗钗. 下肢静脉溃疡患者溃疡复发的高危因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(6):909-914. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.06.012.
Ou JJ, Cai QN, Hong SC. Analysis of high-risk factors for ulcer recurrence in patients with venous leg ulcers[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(6): 909-914. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.06.012.
- [3] Tian J, You HM, Ding J, et al. Platelets could be key regulators of epithelial/endothelial-to-mesenchymal transition in atherosclerosis and wound healing[J]. Med Hypotheses, 2024, 189: 111397. doi: 10.1016/j.mehy.2024.111397.
- [4] Shanmugam VK. Vasculitic diseases and prothrombotic states contributing to delayed healing in chronic wounds[J]. Curr Dermatol Rep, 2016, 5(4): 270-277. doi: 10.1007/s13671-016-0157-2.
- [5] Shanmugam VK, Angra D, Rahimi H, et al. Vasculitic and autoimmune wounds[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2017, 5(2):280-292. doi:10.1016/j.jvsv.2016.09.006.
- [6] Tottoli EM, Dorati R, Genta I, et al. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration[J]. Pharmaceutics, 2020, 12(8): 735. doi: 10.3390/pharmaceutics12080735.
- [7] Richards SM, Gubser Keller C, Kreutzer R, et al. Molecular characterization of chronic cutaneous wounds reveals subregion- and wound type-specific differential gene expression[J]. Int Wound J, 2024, 21(4):e14447. doi:10.1111/iwj.14447.
- [8] Dong Y, Wang M, Wang Q, et al. Single-cell RNA-seq in diabetic foot ulcer wound healing[J]. Wound Repair Regen, 2024, 32(6): 880-889. doi:10.1111/wrr.13218.
- [9] Lu Y, Liu X, Zhao J, et al. Single-cell profiling reveals transcriptomic signatures of vascular endothelial cells in non-healing diabetic foot ulcers[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14:1275612. doi:10.3389/fendo.2023.1275612.
- [10] Chen Y, Zhang Y, Jiang M, et al. HMOX1 as a therapeutic target associated with diabetic foot ulcers based on single-cell analysis and machine learning[J]. Int Wound J, 2024, 21(3): e14815. doi: 10.1111/iwj.14815.
- [11] DeLaughter DM. The use of the fluidigm C1 for RNA expression analyses of single cells[J]. Curr Protoc Mol Biol, 2018, 122(1):e55. doi:10.1002/cpmb.55.
- [12] Blagodatskikh KA, Kramarov VM, Barsova EV, et al. Improved DOP-PCR (iDOP-PCR): a robust and simple WGA method for efficient amplification of low copy number genomic DNA[J]. PLoS One, 2017, 12(9):e0184507. doi:10.1371/journal.pone.0184507.
- [13] Qiao Y, Liu W, Lu N, et al. Rapid droplet multiple displacement amplification based on the droplet regeneration strategy[J]. Anal Chim Acta, 2021, 1141:173-179. doi:10.1016/j.aca.2020.10.031.
- [14] Chapman AR, He Z, Lu S, et al. Single cell transcriptome amplification with MALBAC[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120889. doi:10.1371/journal.pone.0120889.
- [15] Wang S, Drummond ML, Guerrero-Juarez CF, et al. Single cell transcriptomics of human epidermis identifies basal stem cell transition states[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):4239. doi:10.1038/s41467-020-18075-7.
- [16] Cui L, Chen L, Dai Y, et al. Increased level of Tim-3⁺ PD-1⁺ CD4⁺ T cells with altered function might be associated with lower extremity arteriosclerosis obliterans[J]. Front Immunol, 2022, 13: 871362. doi:10.3389/fimmu.2022.871362.
- [17] Amato R, Dattilo V, Brescia C, et al. Th17-gene expression profile in patients with chronic venous disease and venous ulcers: genetic modulations and preliminary clinical evidence[J]. Biomolecules, 2022, 12(7):902. doi:10.3390/biom12070902.
- [18] Saito Y, Kondo H, Hojo Y. Granzyme B as a novel factor involved in cardiovascular diseases[J]. J Cardiol, 2011, 57(2): 141-147. doi: 10.1016/j.jcc.2010.10.001.
- [19] Choy JC, McDonald PC, Suarez AC, et al. Granzyme B in atherosclerosis and transplant vascular disease: association with cell death and atherosclerotic disease severity[J]. Mod Pathol, 2003, 16(5):460-470. doi:10.1097/01.MP.0000067424.12280.BC.
- [20] Zhang Y, Cai X, Wang B, et al. Exploring the molecular mechanisms of the involvement of GZMB-Caspase-3-GSDME pathway in the progression of rheumatoid arthritis[J]. Mol Immunol, 2023, 161:82-90. doi:10.1016/j.molimm.2023.07.013.
- [21] Kutateladze TG, Gozani O, Bienz M, et al. Histone modifications for chromatin dynamics and cellular plasticity[J]. J Mol Biol, 2017, 429(13):1921-1923. doi:10.1016/j.jmb.2017.06.001.
- [22] Ukita M, Matsushita K, Tamura M, et al. Histone H3K9 methylation is involved in temporomandibular joint osteoarthritis[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(2):607-614. doi:10.3892/ijmm.2019.4446.
- [23] Chu X, Di C, Chang P, et al. Lactylated histone H3K18 as a potential biomarker for the diagnosis and predicting the severity of septic shock[J]. Front Immunol, 2021, 12: 786666. doi: 10.3389/fimmu.2021.786666.
- [24] Cribbs A, Hookway ES, Wells G, et al. Inhibition of histone H3K27 demethylases selectively modulates inflammatory phenotypes of natural killer cells[J]. J Biol Chem, 2018, 293(7):2422-2437. doi: 10.1074/jbc.RA117.000698.
- [25] Komar D, Juszczynski P. Rebelled epigenome: histone H3S10 phosphorylation and H3S10 kinases in cancer biology and therapy[J]. Clin Epigenetics, 2020, 12(1):147. doi:10.1186/s13148-020-00941-2.

- [26] Sun JX, Xia QD, Liu CQ, et al. Construction of a novel immune-related lncRNA pair signature with prognostic significance for kidney clear cell renal cell carcinoma[J]. Dis Markers, 2021, 2021: 8800358. doi:10.1155/2021/8800358.
- [27] Illarregi U, Telleria J, Bilbao-Aldaiturriaga N, et al. lncRNA deregulation in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review[J]. Int J Oncol, 2022, 60(5): 59. doi: 10.3892/ijo.2022.5348.
- [28] Zhou Y, Huan L, Wu Y, et al. lncRNA ID2-AS1 suppresses tumor metastasis by activating the HDAC8/ID2 pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2020, 469: 399-409. doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.007.
- [29] Yin J, Ni B, Liao WG, et al. Hypoxia-induced apoptosis of mouse spermatocytes is mediated by HIF-1 α through a death receptor pathway and a mitochondrial pathway[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(2):1146-1155. doi:10.1002/jcp.25974.
- [30] Ling XB, Wei HW, Wang J, et al. Mammalian metallothionein-2A and oxidative stress[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(9): 1483. doi: 10.3390/ijms17091483.
- [31] Reinecke F, Levanets O, Olivier Y, et al. Metallothionein isoform 2A expression is inducible and protects against ROS-mediated cell death in rotenone-treated HeLa cells[J]. Biochem J, 2006, 395(2): 405-415. doi:10.1042/BJ20051253.
- [32] Dores-Silva PR, Kiraly VTR, Moritz MNO, et al. New insights on human Hsp70-escort protein 1: chaperone activity, interaction with liposomes, cellular localizations and HSPA's self-assemblies remodeling[J]. Int J Biol Macromol, 2021, 182: 772-784. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.04.048.
- [33] Grunwald MS, Pires AS, Zanotto-Filho A, et al. The oxidation of HSP70 is associated with functional impairment and lack of stimulatory capacity[J]. Cell Stress Chaperones, 2014, 19(6):913-925. doi:10.1007/s12192-014-0516-5.
- [34] Zhang H, Gong W, Wu S, et al. Hsp70 in redox homeostasis[J]. Cells, 2022, 11(5):829. doi:10.3390/cells11050829.
- [35] Holzer-Geissler JCJ, Schwingenschuh S, Zacharias M, et al. The impact of prolonged inflammation on wound healing[J]. Biomedicines, 2022, 10(4): 856. doi: 10.3390/biomedicines10040856.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:王楚望,周建大,向艳莲,等.慢性皮肤溃疡的细胞异质性的单细胞转录组测序及临床意义分析[J].中国普通外科杂志,2025,34(2):327-337. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250037

Cite this article as: Wang CW, Zhou JD, Xiang YL, et al. Single-cell transcriptome sequencing and clinical significance analysis of cellular heterogeneity in chronic skin ulcers[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(2): 327-337. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250037

本刊2025年各期重点内容安排

本刊2025年各期重点内容安排如下,欢迎赐稿。

- | | | | |
|-----|-----------------|------|--------------|
| 第1期 | 肝脏外科临床与实验研究 | 第7期 | 肝脏肿瘤基础与临床研究 |
| 第2期 | 胆道外科临床与实验研究 | 第8期 | 胆道肿瘤基础与临床研究 |
| 第3期 | 胰腺外科临床与实验研究 | 第9期 | 胰腺肿瘤基础与临床研究 |
| 第4期 | 疝和腹壁外科临床与实验研究 | 第10期 | 胃肠肿瘤基础与临床研究 |
| 第5期 | 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究 | 第11期 | 甲状腺肿瘤基础与临床研究 |
| 第6期 | 血管外科临床与实验研究 | 第12期 | 主动脉疾病基础与临床研究 |

中国普通外科杂志编辑部