

伽马射线照射对小鼠肠道干细胞及分化细胞关键基因的影响及鉴定

张浩然 刘俊 张中伟 薛伟 王蜜蜜 刘青杰

(中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所

辐射防护与核应急中国疾病预防控制中心重点实验室 北京 100088)

摘要 研究 γ 射线对小鼠肠道中肠道干细胞及其分化细胞表达谱的影响,筛选关键基因。利用Seurat包对单细胞数据(GSE165318)进行聚类分析和差异表达分析,通过TCseq包进行时间序列的表达趋势分析,对肠道干细胞及分化细胞的差异上调基因和特定趋势基因簇取交集得到关键基因。分别采用clusterProfiler软件包和STRING数据库对关键基因进行基因本体(Gene ontology, GO)富集分析和蛋白质-蛋白质相互作用网络分析(Protein-Protein Interaction, PPI)。利用 ^{60}Co γ 射线腹部照射12 Gy构建放射性肠损伤小鼠模型,在辐照后第0天、3天、7天收集小肠组织。对关键基因进行实时荧光定量PCR(Real-time quantitative PCR, RT-qPCR)验证。结果鉴定出12种肠道细胞类型,在肠道干细胞及其分化细胞共5种细胞中挖掘到关键基因Mmp8。Mmp家族中有15个成员表达量在照后第3天达到峰值,且在不同细胞类型中的表达具有异质性。PPI网络分析结果显示, Mmp蛋白家族中Mmp3、Mmp7、Mmp8、Mmp9、Mmp11处于调节网络的枢纽位置。Mmp8、Mmp9、Mmp13、Mmp19和Mmp25的差异表达在RT-qPCR中得到验证。结论Mmp家族在伽马射线引起的肠道损伤和修复过程中扮演重要角色,其中Mmp8、Mmp9、Mmp13、Mmp19和Mmp25等关键基因可能作为肠道辐射损伤潜在的治疗靶点。

关键词 γ 射线, 单细胞测序, 放射性肠损伤, 基质金属蛋白酶

中图分类号 Q691, R818.7

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2025-0111

CSTR: 32195.14.j.JRRRP.1000-3436.2025-0111

引用该文:

张浩然, 刘俊, 张中伟, 等. 伽马射线照射对小鼠肠道干细胞及分化细胞关键基因的影响及鉴定[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, XXXX, XX(XX): XXXXXX. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2025-0111.

ZHANG Haoran, LIU Jun, ZHANG Zhongwei, *et al.* Effects and identification of gamma irradiation on key genes of intestinal stem cells and differentiated cells in mice[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, XXXX, XX(XX): XXXXXX. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2025-0111.



基金资助: 国家自然科学基金项目(82173463)资助

第一作者: 张浩然, 男, 2002年9月出生, 2024年7月毕业于中南大学生物信息学专业, 现为中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所放射医学专业在读研究生, E-mail: zhanghaoran020903@163.com

通信作者: 刘青杰, 博士, 研究员, E-mail: liuqingjie@nirp.chinacdc.cn

收稿日期: 初稿 2025-11-26; 修回 2025-12-26

National Natural Science Foundation of China (82173463)

First author: ZHANG Haoran (male) was born in September 2002, graduated from Central South University in July 2024, majoring in bioinformatics. Now he is a graduate student in radiation medicine at National Institute for Radiological Protection, Chinese Center for Disease Control and Prevention, E-mail: zhanghaoran020903@163.com

Corresponding author: LIU Qingjie, doctoral degree, researcher, E-mail: liuqingjie@nirp.chinacdc.cn

Received 26 November 2025; accepted 26 December 2025

Effects and identification of gamma irradiation on key genes of intestinal stem cells and differentiated cells in mice

ZHANG Haoran LIU Jun ZHANG Zhongwei XUE Wei WANG Mimi LIU Qingjie

(China CDC Key Laboratory of Radiological Protection and Nuclear Emergency, National Institute for Radiological Protection, Chinese Center for Disease Control and Prevention, 100088 Beijing, China)

ABSTRACT To study the effect of gamma irradiation on the expression profile of intestinal stem cells (ISCs) and their differentiated cells in the intestine of mice, and to screen the key genes. The Seurat package was used to perform cluster analysis and differential expression analysis on a single-cell sequencing dataset (GSE165318) to identify differentially expressed genes in each cell type. The TCseq package analyzed the expression trend over time. Key genes were identified by intersecting up-regulated genes with specific trend gene clusters across the five cell types. The clusterProfiler package and STRING database were used for Gene Ontology (GO) enrichment analysis and PPI network analysis of key genes. A mouse model of RIII was established via abdominal irradiation with 12 Gy of ^{60}Co γ -rays. Intestinal tissues were collected at 0, 3, and 7 days post-irradiation in control and treatment groups. Key genes were verified using Real-time quantitative PCR (RT-qPCR). **Results** Twelve intestinal cell types were identified, and the key gene *Mmp8* was found in ISCs and their differentiated cells. Additionally, the expression of 15 *Mmp* family members peaked on the 3rd day after irradiation, with heterogeneous expression across different cell types. PPI network analysis revealed that *Mmp3*, *Mmp7*, *Mmp8*, *Mmp9*, and *Mmp11* are central in the regulatory network. The differential expression of *Mmp8*, *Mmp9*, *Mmp13*, *Mmp19*, and *Mmp25* was validated by RT-qPCR. **Conclusion** *Mmp* family plays an important role in the process of intestinal injury caused by gamma rays and repair, and *Mmp8*, *Mmp9*, *Mmp13*, *Mmp19* and *Mmp25* may be potential therapeutic targets for intestinal radiation injury.

KEYWORDS Gamma rays, Single-cell sequencing, Radiation-induced intestinal injury, Matrix metalloproteinase
CLC Q691, R818.7

放射性肠损伤 (Radiation-Induced Intestinal Injury, RIII)是指肠道在受到辐射照射后出现上皮损伤,继而引发急性或慢性炎症反应^[1-2]。作为电离辐射的一种, γ 射线通过损伤肠道上皮细胞、破坏肠屏障功能、引发炎症反应和微生物群失衡造成RIII^[3-5]。肠道干细胞具有分化为肠道吸收细胞、杯状细胞、潘氏细胞、肠道内分泌细胞的能力^[6-7],在辐照后肠道损伤的愈合中扮演重要角色^[8-10]。基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, *Mmp*)家族是一种参与细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)降解依赖金属离子的蛋白酶^[11]。该家族包含28个成员,其中至少有23个在人体组织中表达^[12]。有研究发现, *Mmp2*、*Mmp3*、*Mmp9*、*Mmp14*在大鼠腹部照射后表达增加,参与结肠的细胞外基质重塑^[13-14]。本研究旨在揭示*Mmp*家族中调控肠道干细胞及其分化细胞参与 γ 射线引起的放射性肠道损伤与修复的关键基因。

1 材料与方法

1.1 数据来源

从GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>)中下载 *C57BL/6 J*小鼠受15 Gy ^{60}Co γ 腹部照射,其空肠组织单细胞测序数据集(GSE165318)。

1.2 GSE165318数据集的处理及单细胞聚类分析

原始数据包含22 680个细胞和19 588个基因,细胞聚类分析借助Seurat v5.3.0包完成。将数据标准化处理后利用FindIntegrationAnchors函数去除批次效应。随后进行tSNE算法降维处理,把所有细胞聚类为33个类。最后使用MCA(<https://bis.zju.edu.cn/MCA/>)和CellMarker(<http://117.50.127.228/CellMarker/>)数据库查询标志基因,将33个类注释为12种细胞类型。

1.3 差异表达分析和基因表达趋势分析

利用 Seurat 包中的 FindMarkers 函数对各细胞类型的对照组和照射后第3天组进行差异表达分析，并以 $|\log_2(\text{Fold Change, FC})| > 1$ 和校正后的 $p < 0.05$ 为阈值筛选差异具有显著性的基因。利用 AggregateExpression 函数计算 19 588 个基因在不同类型不同分组细胞中的平均表达量，并通过 TCseq v1.32.0 包中的 timeclust 函数对基因的时间序列表达趋势进行聚类。

1.4 关键基因的富集分析和蛋白互作网络分析

使用 clusterProfiler v4.16.0 包对基因进行 GO 功能富集分析，GO 分析包括细胞组分、分子功能与生物过程三个层面。通过 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 对关键基因进行 PPI 分析，并利用 Cytoscape 3.10.3 软件构建 PPI 网络。使用 CytoHubba 插件的 EPC 算法分析网络枢纽基因。

1.5 实验动物及照射

健康雌性 C57BL/6 小鼠，9~10 周龄，购买自北京药康生物科技有限公司，生产许可证号 SCXK(京)2023-0008，使用许可证号 SYXK(京)2024-0065，于 SPF 级环境下饲养。所有动物实验均遵循动物伦理学原则，均经中国疾病预防控制中心动物实验伦理委员会批准 [审批号：中疾控辐动 [2024]014 号]。处理组小鼠给予 12 Gy ^{60}Co γ 射线腹部照射，剂量率为 1 Gy/min，第 3 天和第 7 天收集小鼠空肠组织用于后续实验。

1.6 RT-qPCR

从小鼠组织中提取 RNA 后测定浓度，按照试剂盒将 RNA 进行反转录，并行 qPCR，引物序列由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。PCR 反应条件：95 °C 2 min；95 °C 5 s，60 °C 30 s，共 40 个循环。最后用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 对关键基因进行相对定量。实验重复三次，序列信息见表 1。

表 1 RT-qPCR 引物序列
Table 1 Primer sequences for RT-qPCR

基因名 Gene name	基因 ID Gene ID	引物类型 Primer type	引物序列(5'→3') Primer sequence (5'→3')
Mmp7	17 393	Forward	CTGCCACTGTCCCAGGAAG
		Reverse	GGGAGAGTTTTCCAGTCATGG
Mmp8	17 394	Forward	TCTTCTCCACACACAGCTTG
		Reverse	CTGCAACCATCGTGGCATTTC
Mmp9	17 395	Forward	AACCTCCAACCTCACGGAC
		Reverse	CAGCGTGGTGTTCGAATGG
Mmp13	17 386	Forward	TACCATCCTGCGACTCTTGC
		Reverse	TTCACCCACATCAGGCACTC
Mmp19	58 223	Forward	GACAGCAAAGACCTGGAGGATTA
		Reverse	CATCTGACCGGAAATGGGCA
Mmp25	240 047	Forward	TGGAATGGCTGACTCGCTATG
		Reverse	GCATGACTTTGATTGCATCCTG
Gapdh	14 433	Forward	AGGTCGGTGTGAACGGATTTG
		Reverse	TGTAGACCATGTAGTTGAGGTC

1.7 统计学方法

使用 GraphPad prism 10.1.2 软件处理数据，进行单因素方差分析。经 Brown-Forsythe 检验提示方差齐 ($p > 0.05$)，则采用 Tukey 法进行多重比较；若方差不齐 ($p \leq 0.05$)，则改用 Dunnett T3 法。显著性水平 $\alpha = 0.05$ ， $p < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 scRNA-Seq 数据预处理及细胞聚类分析

GEO 数据库中 GSE165318 数据分为对照、Day1、Day3、Day7、Day14 五组，包含 22 680 个细胞和 19 588 个基因。其中，对照组 5 818 个细胞，Day1 组 3 074 个细胞，Day3 组 7 585 个细胞，

Day7组3 924个细胞，Day14组2 279个细胞。数据经过降维、聚类以及注释后，33个不同的细胞亚群被注释成12个细胞类型^[15]，即T细胞、肠道干细胞、肠道吸收细胞(Enterocytes)、髓系细胞(Myloid cells)、B细胞、间充质细胞(Stromal cells)、杯状细胞(Goblet cells)、内皮细胞(Endothelial cells)、过渡增殖细胞(Transit-amplifying cells, TA cells)、潘氏细胞(Paneth cells)、肠道内分泌细胞(Enteroendocrine cells, EECs)和其他细胞(Other

cells)(图1(a)、(b)、(e))。

2.2 细胞比例分析

对各类型细胞在各组中所占的比例进行分析及可视化，得到各类型细胞的数量与辐照后时间的关系。如图1(c)、(d)所示，不同种类的细胞在辐照后所占比例的变化具有异质性，在受照后第3天，肠道吸收细胞和肠道干细胞的比例最低，此时肠道受到的损伤最严重，与已有研究相符^[16-18]。

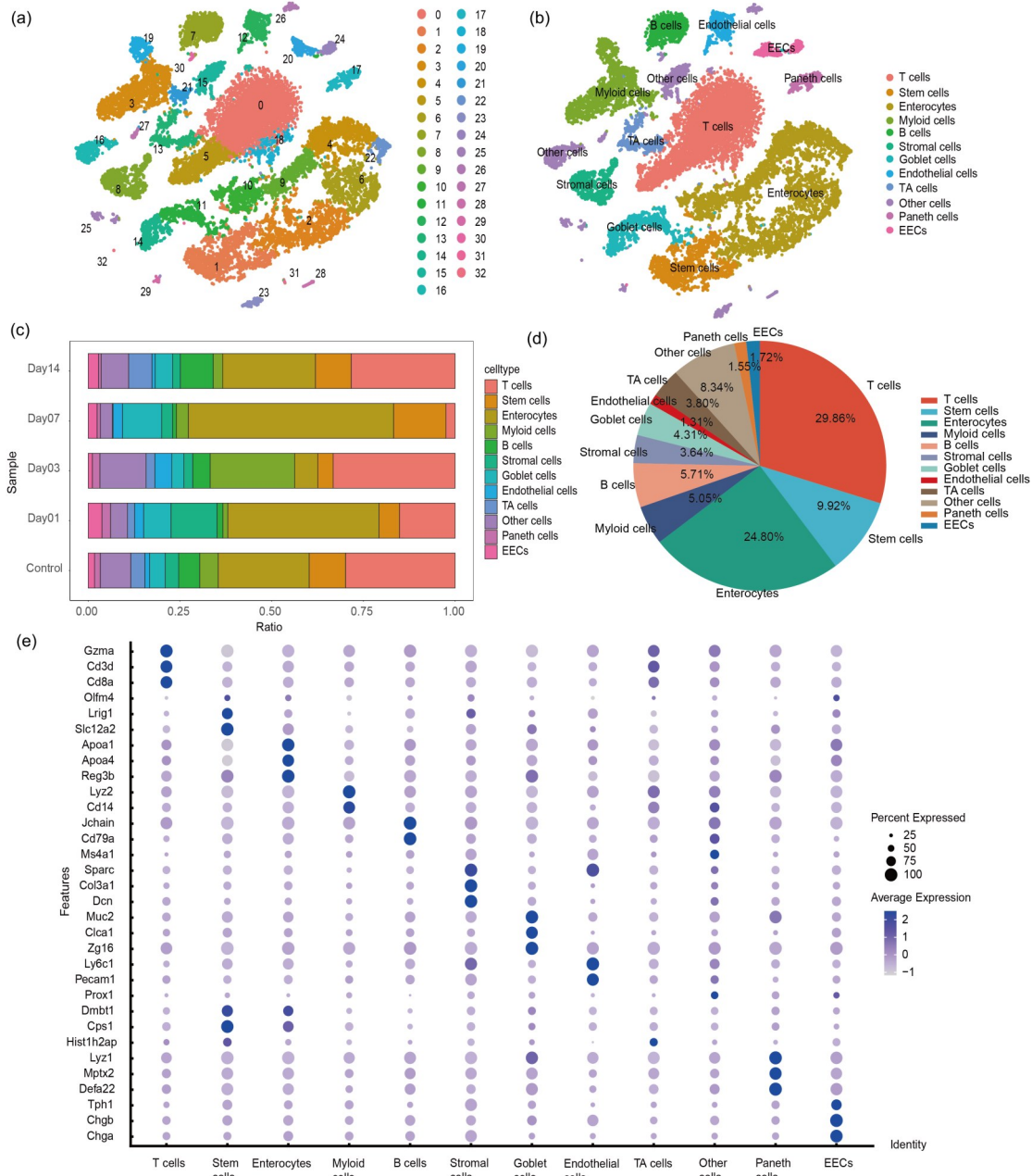


图1 细胞聚类分析结果:(a)TSNE细胞聚类图;(b)注释后的细胞聚类图;(c)细胞类型比例随分组变化图,横坐标为占比,纵坐标为样本分组;(d)细胞类型比例饼图,所有细胞各类型所占比例;(e)各类型细胞标志基因点图

Fig.1 Results of cell cluster analysis: (a) TSNE cluster map; (b) annotated cell clustering map; (c) plot of proportion of cell types as a function of grouping (The X-axis is the proportion, and the Y-axis is the sample grouping); (d) Pie chart of cell type proportions (The proportion of all cell types); (e) dot plot of marker genes for each cell type

2.3 差异表达分析

选择肠道干细胞及肠道干细胞分化细胞即肠道吸收细胞、杯状细胞、潘氏细胞、肠道内分泌细胞，共5种细胞类型进行Day3组与对照组的差异表达分析。分析结果显示，肠道内分泌细胞81个基因上调，20个基因下调；肠道吸收细胞454个基因上调，56个基因下调；杯状细胞91个基因上调，54个基因下调；潘氏细胞71个基因上调，154个基因下调；肠道干细胞中97个基因上调，51个基因下调(图2(a))。肠道吸收细胞与肠道干细胞上调基因数量较多，潘氏细胞下调基因较多。肠道吸收细胞与肠道干细胞在第3天受损最严重，上

调基因最多，这些基因在肠道遭受严重的电离辐射损伤时可能发挥关键作用。

2.4 基因表达趋势分析

我们通过对5种细胞的19588个基因进行表达趋势分析，以探究在Day3可能发挥重要作用的关键基因。选择表达模式在Day1无明显变化、Day3表达上调达到峰值且Day7表达量回落到Day1水平并保持平稳的聚类(图2(b))。其中，符合该表达模式的基因，杯状细胞1450个，肠道内分泌细胞1538个，潘氏细胞2629个，吸收细胞1493个，肠道干细胞1407个。

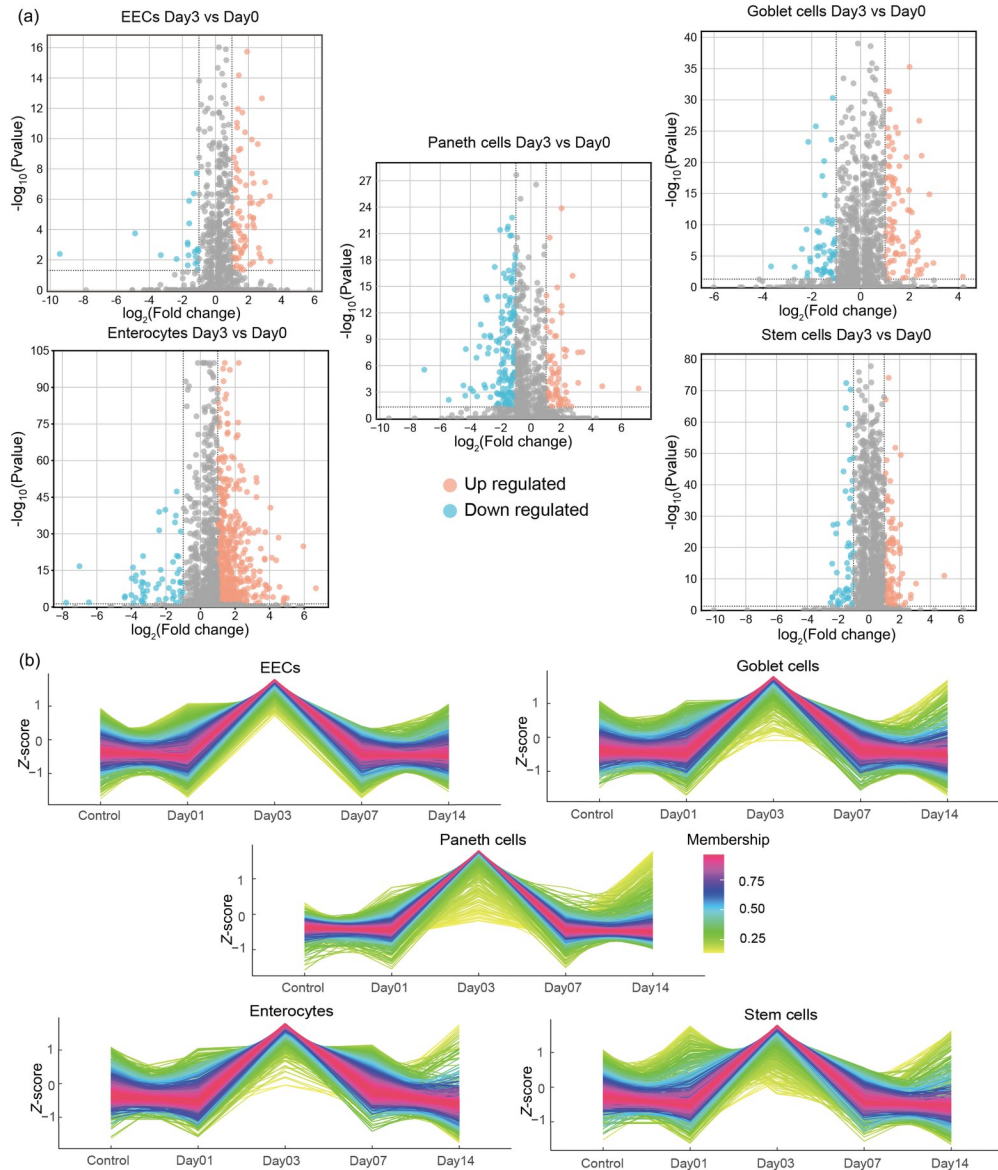


图2 各细胞类型辐照前后基因表达变化

(a) 肠道干细胞及其分化细胞在辐照后第3天的差异表达基因；(b) 肠道干细胞及其分化细胞基因表达趋势

Fig.2 Gene expression changes before and after irradiation in each cell type

(a) Differentially expressed genes of intestinal stem cells and their differentiated cells at day 3 after irradiation; (b) gene expression trends of intestinal stem cells and their differentiated cells

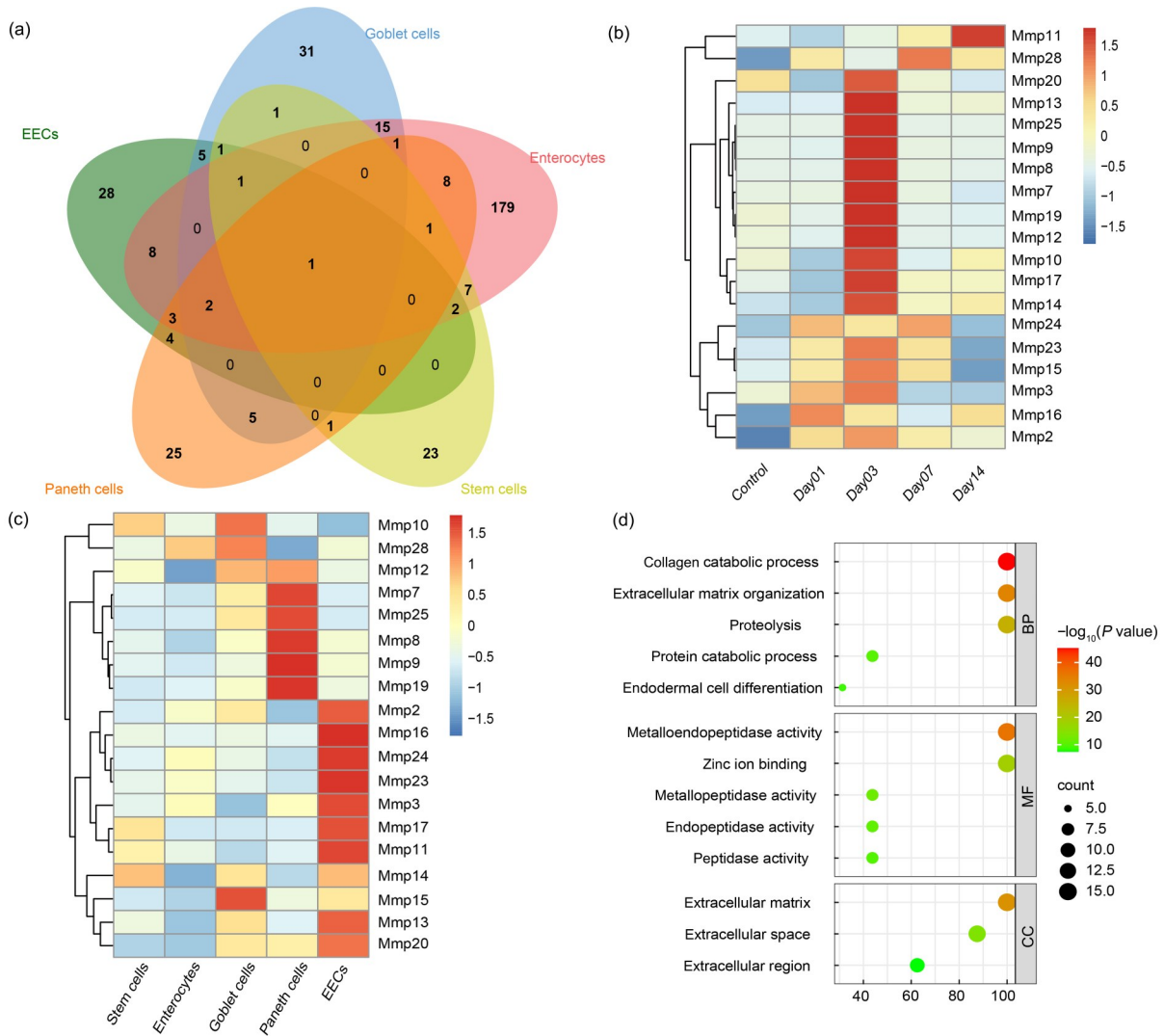
2.5 关键基因挖掘

将5种细胞的差异表达分析结果与表达趋势结果分别取交集，选取基因表达量在Day3上调达到峰值且具有显著性的基因。其中，杯状细胞63个，肠道内分泌细胞55个，潘氏细胞51个，吸收细胞228个，肠道干细胞38个。将5种细胞类型的交集基因再次取交集，筛选到关键基因 *Mmp8* (图3(a))。此外，*Mmp* 家族其他成员中有14个基因表达量在Day3达到峰值，即 *Mmp2*、*Mmp3*、*Mmp7*、*Mmp9*、*Mmp10*、*Mmp12*、*Mmp13*、*Mmp14*、*Mmp15*、*Mmp17*、*Mmp19*、*Mmp20*、*Mmp23*、*Mmp25* (图3(b))。其中 *Mmp2*、*Mmp3*、*Mmp13*、*Mmp14*、*Mmp17*、*Mmp20*、*Mmp23* 于肠道内分泌细胞中表达较多，*Mmp7*、*Mmp8*、*Mmp9*、*Mmp12*、*Mmp19*、*Mmp25*

在潘氏细胞中表达较多，*Mmp10*、*Mmp15* 在杯状细胞中表达较多 (图3(c))，*Mmp* 家族基因的表达在不同细胞类型之间具有异质性。

2.6 关键基因家族富集分析和PPI网络分析

通过对表达量在第3天达到峰值的15个 *Mmp* 家族基因进行GO富集分析发现，大部分基因富集在胶原蛋白分解代谢、蛋白水解、内皮细胞分化、金属肽酶活性等通路 (图3(d))。这些基因与γ射线引起肠道损伤后的组织重塑和细胞外基质降解有关，因此，辐照后第3天可能是组织重塑与修复的关键节点。PPI网络分析结果显示，蛋白 *Mmp3*、*Mmp7*、*Mmp8*、*Mmp9*、*Mmp11* 处于网络的枢纽位置，在蛋白互作网络中发挥关键功能 (图3(e)、(f))。



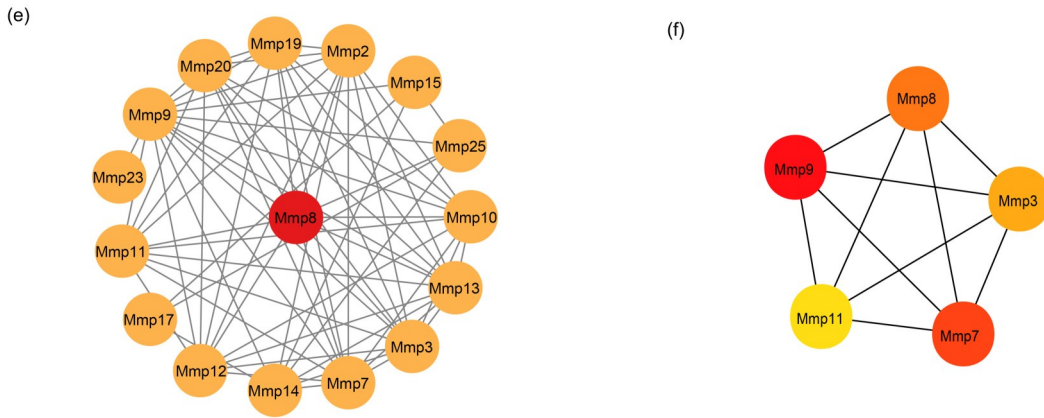


图3 关键基因挖掘结果

(a) 五种细胞关键基因 Venn 图; (b) Mmp 家族基因在不同分组中的表达热图; (c) 不同细胞类型中 Mmp 家族基因表达热图; (d) Mmp 家族基因 GO 富集分析气泡图; (e) Mmp 蛋白家族 PPI 网络图; (f) PPI 网络枢纽基因。

Fig.3 Results of key gene mining

(a) Venn diagram of five cellular key genes; (b) Heat map of Mmp family genes expression in different groups; (c) Heat map of Mmp family gene expression in different cell types; (d) Bubble plot of GO enrichment analysis of Mmp family genes; (e) PPI network diagram of Mmp protein family; (f) hub gene of PPI network.

2.7 关键基因的 RT-qPCR 验证

选取在照后第 3 天表达量最高的 6 个基因即 *Mmp7*、*Mmp8*、*Mmp9*、*Mmp13*、*Mmp19*、*Mmp25* 进行 RT-qPCR 验证 (图 4)。结果中 *Mmp19*、

Mmp25 和 *Mmp8* 在照后第 3 天显著上调, 于照后第 7 天恢复至正常水平, *Mmp9* 和 *Mmp13* 在照后第 3 天和第 7 天持续上调, 这 5 个基因可能在 γ 射线引起的放射性肠道损伤的早期和后期恢复中均扮演重要角色。

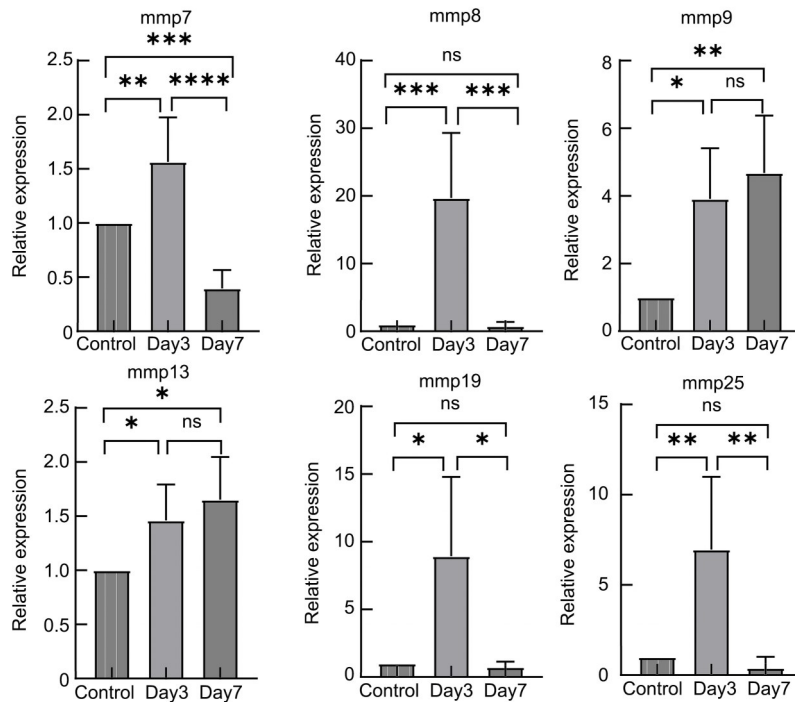


图4 关键基因辐照前后 mRNA 的表达; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, ns: 无显著性差异

Fig.4 The expression of mRNA before and after irradiation of key genes; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, ns: no significant difference

3 讨论

本研究通过对单细胞测序数据进行聚类分析并注释最终得到12种类型肠道细胞，接着通过分析各类型细胞在辐照后不同时间所占比例的变化，发现肠道干细胞和肠道吸收细胞的数量在照后第3天达到最低，与已有研究相符，此时肠道受到的损伤最为严重^[16-18]。

差异表达分析结果显示，不同类型细胞在辐照后的基因表达模式的变化具有异质性。将肠道干细胞及其分化细胞差异表达分析中照后第3天显著上调的基因与基因表达趋势只在照后第3天达到峰值的基因簇取交集，得到与肠道干细胞相关且在 γ 射线引起的放射性肠损伤较严重时期起关键作用的基因，其中，*Mmp8*作为肠道吸收细胞、干细胞、杯状细胞、潘氏细胞及肠道内分泌细胞的关键调控因子，是调控肠干细胞及其分化细胞参与辐射诱导肠损伤与修复的核心基因。

此外，*Mmp*家族的其他成员中有14个在照后第3天表达量达到峰值并具有明显的细胞类型特异性分布。在照后第3天肠道上皮受到严重损伤，紧密连接受损、基底膜暴露、细胞外基质降解^[1,19]。细胞损伤产生的DAMPs和细胞外基质分解后的碎片能激活和募集免疫细胞^[20-21]。研究表明，*Mmp8*与免疫细胞的早期浸润和后期炎症反应的停止有关^[22]；*Mmp9*能通过抑制Serpina1增强弹性蛋白酶抗菌活性^[23]；*Mmp13*能促进炎症相关蛋白的表达和肉芽生长，通过激活TNF- α 通路维持炎症^[24-25]。因此，在照后第3天高表达的*Mmp*家族成员可能通过降解细胞外基质促进免疫浸润，同时参与炎症的发展和组织修复的启动。*Mmp*家族成员在不同类型细胞中基因表达的特异性可能是由于不同类型细胞在伽马射线引起的肠损伤中发挥的作用不同。例如，*Mmp7*在潘氏细胞中表达较多，通过将防御素前体加工为成熟抗菌肽发挥杀菌和促炎症的作用^[26]。PPI网络分析揭示，*Mmp3*、*Mmp7*、*Mmp8*、*Mmp9*和*Mmp11*在*Mmp*蛋白家族相互作用网络中占据核心位置。

PCR验证发现，*Mmp8*、*Mmp19*、*Mmp25*在照后第3天表达量最高并在照后第7天恢复，*Mmp9*和*Mmp13*在照后第3天和第7天持续上调。已有研究证明，*Mmp8*、*Mmp9*和*Mmp13*的上调与紧密连接的破坏和屏障通透性升高有关^[27-29]，如Rebamipide能通过抑制*Mmp9*显著改善辐照后的肠

道损伤^[30]。*Mmp19*是一种基底膜降解酶，通过切割层黏连蛋白-5 γ 2链参与组织重塑、伤口愈合和上皮细胞迁移，缺失会导致结肠炎^[31-32]；*Mmp25*是一种膜锚定*Mmp*^[33]，能够促进细胞生长、迁移和血管生成^[34-36]，但也有研究发现，其与病毒感染造成的肠道上皮损伤成正相关^[37]。*Mmp8*、*Mmp9*、*Mmp13*和*Mmp25*在Day3的高表达可能与此时肠道的严重损伤有关；*Mmp19*可能参与放射性肠损伤的早期修复。综上所述，*Mmp8*、*Mmp9*、*Mmp13*、*Mmp19*和*Mmp25*可能是放射性肠损伤潜在的修复靶点，具体作用机制仍需进一步的实验验证。

4 结论

本研究揭示了 γ 射线引起的小鼠放射性肠损伤中肠道干细胞及其分化细胞的动态变化，通过单细胞转录组学分析与RT-qPCR验证发现，*Mmp8*、*Mmp9*、*Mmp13*、*Mmp19*和*Mmp25*在放射性肠道损伤与修复过程中可能发挥重要作用，是放射性肠损伤潜在的治疗靶点。

作者贡献声明 张浩然负责初稿写作、论文构思、数据管理及项目管理；刘俊和张中伟负责辅助初稿写作和论文构思；薛伟和王蜜蜜负责数据分析；刘青杰负责论文构思、初稿写作、审核与编辑。所有作者均已阅读并同意最终文本。

参考文献

- Gao D D, Zhang H, Sun W J, *et al.* Radiation-induced intestinal injury: molecular mechanisms and therapeutic status[J]. DNA and Cell Biology, 2024, 43(11): 537-548. DOI: 10.1089/dna.2024.0105.
- Fan J J, Lin B W, Fan M, *et al.* Research progress on the mechanism of radiation enteritis[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 888962. DOI: 10.3389/fonc.2022.888962.
- Ren H W, Wu Q, Sun Z Q, *et al.* Research progress and treatment of radiation enteritis and gut microbiota[J]. Radiation Oncology Journal, 2023, 41(2): 61-68. DOI: 10.3857/roj.2023.00346.
- 刘松涛, 刘玉龙. 放射性肠损伤研究现状[J]. 辐射防护通讯, 2016, 36(5): 2-5.
LIU Songtao, LIU Yulong. Research progress on radiation-induced intestinal injury[J]. Radiation Protection Communication, 2016, 36(5): 2-5.
- 逢志骏, 王昭维, 徐传洋, 等. 槐角染料木黄酮对放射性

- 肠损伤的保护作用[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2019, **37**(1): 010303. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2019.rj.37.010303.
- PANG Zhijun, WANG Zhaowei, XU Chuanyang, *et al.* Protective effect of genistein on radiation-induced intestinal injury[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Technology, 2019, **37**(1): 010303. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2019.rj.37.010303.
- 6 Leibowitz B J, Zhao G Y, Wei L, *et al.* Interferon b drives intestinal regeneration after radiation[J]. Science Advances, 2021, **7**(41): eabi5253. DOI: 10.1126/sciadv.abi5253.
- 7 耿艳霞. 肠道干细胞与肠道损伤修复的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2013, **26**(2): 181-185.
- GENG Yanxia. Research progress of intestinal stem cells and intestinal injury repair[J]. Journal of Medical Postgraduate Students, 2013, **26**(2): 181-185.
- 8 Booth C, Tudor G, Tudor J, *et al.* Acute gastrointestinal syndrome in high-dose irradiated mice[J]. Health Physics, 2012, **103**(4): 383-399. DOI: 10.1097/hp.0b013e318266ee13.
- 9 Bao W L, You Y, Ni J H, *et al.* Inhibiting sorting nexin 10 promotes mucosal healing through SREBP2-mediated stemness restoration of intestinal stem cells[J]. Science Advances, 2023, **9**(35): eadh5016. DOI: 10.1126/sciadv.adh5016.
- 10 宁艳, 甘慧敏, 黄东琳, 等. 脂肪干细胞及细胞因子在皮肤放射性损伤修复中的研究进展[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2023, **41**(2): 020102. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2022-0100.
- NING Yan, GAN Huimin, HUANG Donglin, *et al.* Research progress of adipose-derived stem cells and cytokines in the repair of radiation-induced skin injury[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Technology, 2023, **41**(2): 020102. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2022-0100.
- 11 Huet E, Vallée B, Szul D, *et al.* Extracellular matrix metalloproteinase inducer/CD147 promotes myofibroblast differentiation by inducing alpha-smooth muscle actin expression and collagen gel contraction: implications in tissue remodeling[J]. FASEB Journal, 2008, **22**(4): 1144-1154. DOI: 10.1096/fj.07-8748com.
- 12 Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases[J]. Circulation Research, 2003, **92**(8): 827-839. DOI: 10.1161/01.res.0000070112.80711.3d.
- 13 Strup-Perrot C, Vozenin-Brotans M C, Vandamme M, *et al.* Expression and activation of Mmp-2, -3, -9, -14 are induced in rat colon after abdominal X-irradiation[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2006, **41**(1): 60-70. DOI: 10.1080/00365520510023963.
- 14 Usunier B, Brossard C, L'Homme B, *et al.* HGF and TSG-6 released by mesenchymal stem cells attenuate colon radiation-induced fibrosis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, **22**(4): 1790. DOI: 10.3390/ijms22041790.
- 15 Lu H, Yan H, Li X Y, *et al.* Single-cell map of dynamic cellular microenvironment of radiation-induced intestinal injury[J]. Communications Biology, 2023, **6**: 1248. DOI: 10.1038/s42003-023-05645-w.
- 16 Venkateswaran K, Shrivastava A, Agrawala P K, *et al.* Mitigation of radiation-induced gastro-intestinal injury by the polyphenolic acetate 7, 8-diacetoxy-4-methylthiocoumarin in mice[J]. Scientific Reports, 2019, **9**(1): 14134. DOI: 10.1038/s41598-019-50785-x.
- 17 Van Landeghem L, Blue R E, Dehmer J J, *et al.* Localized intestinal radiation and liquid diet enhance survival and permit evaluation of long-term intestinal responses to high dose radiation in mice[J]. PLoS One, 2012, **7**(12): e51310. DOI: 10.1371/journal.pone.0051310.
- 18 Takemura N, Kawasaki T, Kunisawa J, *et al.* Blockade of TLR3 protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome[J]. Nature Communications, 2014, **5**: 3492. DOI: 10.1038/ncomms4492.
- 19 Lu L N, Huang Q Y, Sun C, *et al.* Effects of total abdominal irradiation on gut microbiota and metabolome during acute tissue injury[J]. Frontiers in Microbiology, 2025, **16**: 1702694. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1702694.
- 20 Álvarez K, Vasquez G. Damage-associated molecular patterns and their role as initiators of inflammatory and auto-immune signals in systemic lupus erythematosus[J]. International Reviews of Immunology, 2017, **36**(5): 259-270. DOI: 10.1080/08830185.2017.1365146.
- 21 Anders H J, Schaefer L. Beyond tissue injury-damage-associated molecular patterns, toll-like receptors, and inflammasomes also drive regeneration and fibrosis[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2014, **25**(7): 1387-1400. DOI: 10.1681/ASN.2014010117.
- 22 Gutiérrez-Fernández A, Inada M, Balbín M, *et al.* Increased inflammation delays wound healing in mice deficient in collagenase-2 (MMP-8) [J]. FASEB Journal,

- 2007, **21**(10): 2580-2591. DOI: 10.1096/fj.06-7860com.
- 23 Nissinen L, Kähäri V M. Matrix metalloproteinases in inflammation[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 2014, **1840**(8): 2571-2580. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.03.007.
- 24 Toriseva M, Laato M, Carpén O, *et al.* MMP-13 regulates growth of wound granulation tissue and modulates gene expression signatures involved in inflammation, proteolysis, and cell viability[J]. *PLoS One*, 2012, **7**(8): e42596. DOI: 10.1371/journal.pone.0042596.
- 25 Vaalamo M, Mattila L, Johansson N, *et al.* Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 1997, **109**(1): 96-101. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12276722.
- 26 Clevers H C, Bevins C L. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts[J]. *Annual Review of Physiology*, 2013, **75**: 289-311. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183744.
- 27 Daly M C, Atkinson S J, Varisco B M, *et al.* Role of matrix metalloproteinase-8 as a mediator of injury in intestinal ischemia and reperfusion[J]. *FASEB Journal*, 2016, **30**(10): 3453-3460. DOI: 10.1096/fj.201600242R.
- 28 Al-Sadi R, Engers J, Haque M, *et al.* Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) induced disruption of intestinal epithelial tight junction barrier is mediated by NF- κ B activation[J]. *PLoS One*, 2021, **16**(4): e0249544. DOI: 10.1371/journal.pone.0249544.
- 29 Vandenbroucke R E, Dejonckheere E, Van Hauwermeiren F, *et al.* Matrix metalloproteinase 13 modulates intestinal epithelial barrier integrity in inflammatory diseases by activating TNF[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2013, **5** (7): 1000-1016. DOI: 10.1002/emmm.201202100.
- 30 Shim S, Jang H S, Myung H W, *et al.* Rebamipide ameliorates radiation-induced intestinal injury in a mouse model[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2017, **329**: 40-47. DOI: 10.1016/j.taap.2017.05.012.
- 31 Sadowski T, Dietrich S, Koschinsky F, *et al.* Matrix metalloproteinase 19 processes the laminin 5 gamma 2 chain and induces epithelial cell migration[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2005, **62**(7/8): 870-880. DOI: 10.1007/s00018-005-4478-8.
- 32 Brauer R, Tureckova J, Kanchev I, *et al.* MMP-19 deficiency causes aggravation of colitis due to defects in innate immune cell function[J]. *Mucosal Immunology*, 2016, **9**(4): 974-985. DOI: 10.1038/mi.2015.117.
- 33 Zucker S, Pei D Q, Cao J, *et al.* Membrane type-matrix metalloproteinases (MT-MMP) [M]. *Current Topics in Developmental Biology*. Amsterdam: Elsevier, 2003: 1-74. DOI: 10.1016/s0070-2153(03)54004-2.
- 34 Hotary K, Li X Y, Allen E, *et al.* A cancer cell metalloprotease triad regulates the basement membrane transmigration program[J]. *Genes & Development*, 2006, **20**(19): 2673-2686. DOI: 10.1101/gad.1451806.
- 35 Itoh Y, Seiki M. MT1-MMP: a potent modifier of pericellular microenvironment[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2006, **206**(1): 1-8. DOI: 10.1002/jcp.20431.
- 36 Arroyo A G, Genís L, Gonzalo P, *et al.* Matrix metalloproteinases: new routes to the use of MT1-MMP as a therapeutic target in angiogenesis-related disease[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2007, **13**(17): 1787-1802. DOI: 10.2174/138161207780831284.
- 37 Premadasa L S, Lee E, McDew-White M, *et al.* Cannabinoid enhancement of lncRNA MMP25-AS1/MMP25 interaction reduces neutrophil infiltration and intestinal epithelial injury in HIV/SIV infection[J]. *JCI Insight*, 2023, **8**(7): e167903. DOI: 10.1172/jci.insight.167903.