

# 联合应用空间转录组测序和单细胞测序解密肿瘤微环境

The combination of spatial transcriptome sequencing and single-cell sequencing was used to decipher the tumor microenvironment

文博<sup>1,2</sup> 李明星<sup>1,2</sup> 张多力<sup>1</sup> 邹畅<sup>3</sup> 肖占刚<sup>4,1,\*</sup>

Wembo<sup>1,2</sup> Lee ming-sing<sup>1,2</sup> Doritos<sup>1</sup> Zou Chang<sup>3</sup> Xiao Gang<sup>4,1,\*</sup>

(1 西南医科大学分子药理实验室; 2 西南医科大学细胞实验室; 3 暨南大学药学院; 4 川南医学转化研究院)

(Laboratory of Southwest Medical University molecular pharmacology, laboratory of Southwest Medical University Cell, College of Pharmacy, Jinan University, and Institute of Translational Medicine, southern Sichuan, China)

**摘要:** 肿瘤微环境 (TME) 是一个由多种细胞组成的高度复合的动态整体。单细胞测序(SC)是一种可以获取肿瘤微环境高分辨率图像的新兴技术, 该技术的缺点之一是不能有效捕捉空间信息。而空间转录组测序(ST)能够记录数据的空间信息, 使得分析立体直观, 但缺点是分辨率不够高。联合应用单细胞测序和空间转录组测序无疑将为肿瘤微环境的研究提供双重优势, 能够在捕获空间信息的同时拥有高分辨率, 这不仅有助于肿瘤微环境的解密, 也有利于临床的精准诊断和精准治疗。本文回顾了肿瘤微环境、单细胞测序和空间转录组测序的基本知识, 并对单细胞测序和空间转录组测序的联合应用进行了总结和展望。

**Abstract:** the tumor microenvironment (TME) is a highly complex dynamic whole composed of multiple cells. Single-cell sequencing (SC) is an emerging technique for obtaining high-resolution images of the tumor microenvironment. Spatial transcriptome sequencing (ST) can record the spatial information of the data, which makes the analysis three-dimensional intuitive, but the disadvantage is that the resolution is not high enough. The combined application of single-cell sequencing and spatial transcriptome sequencing will undoubtedly provide dual advantages for the study of the tumor microenvironment, enabling high resolution while capturing spatial information, which not only contributes to the deciphering of the tumor microenvironment; It is also beneficial to clinical accurate diagnosis and treatment. This paper reviews the basic knowledge of tumor microenvironment, single-cell sequencing and spatial transcriptome sequencing, and summarizes and looks forward to the combined application of single-cell sequencing and spatial transcriptome sequencing.

**关键词:** 肿瘤微环境; 单细胞测序; 空间转录组测序; 精准诊断; 精准治疗

**Keywords:** tumor microenvironment; single-cell sequencing; spatial transcriptome sequencing; precise diagnosis; precise therapy

## 引言

TME 是一个由免疫细胞、基质细胞等组成的复杂生态系统, 研究 TME 的意义在于揭示肿瘤的分子机制和影响治疗方案[1, 2]。同时我们可以研究多种细胞在肿瘤微环境中的作用, 从而揭示药物治疗的新靶点, 了解疾病发生发展的精确机制, 进而实现个体化用药, 实现准确诊断和治疗。而以往的研究存在一定的局限性, 为了克服这些局限性, 单细胞测序被广泛应用于细胞研究。然而, 单细胞测序不能记录空间信息, 无法获得三维空间数据。随着单细胞测序技术的发展, 我们也有了空间转录组测序技术, ST 可以很容易地记录样本的空间信息, 但分辨率不够高, 无法获得更精细的样本。总之, 这两种方法各自都有优点和缺点。目前, 一些科学家将空间转录组学和单细胞测序结合起来研究 TME, 可以捕捉空间信息, 同时具有较高的分辨率[3]。也就是说, 我们可以找到精确的靶点和位置, 然后准确地揭示患者病情的本质, 这对患者的个体化治疗大有裨益。其优势还体现在精准诊治可以降低检测的风险、减少患者的痛苦、降低资源的浪费等等。

## 整合空间转录组和单细胞测序解密 TME

单细胞测序具有较高的分辨率, 但无法捕捉到空间位置信息。而空间转录组测序可以记录空间信息, 但分辨率却较低。同时还有一些其他的限制。第一个限制是, 单独使用这些方法中的任何一种

都不能满足总体需求。第二个限制是单独使用时投入的成本相对较高。第三个限制是使用的局限性。因此, 我们迫切需要开发出一种新的有效的方法。而单细胞测序与空间转录组测序相结合无疑是最合理的选择, 可以最大化优势, 最小化劣势。同时, 本文还引入了展现联合应用单细胞测序和空间转录组测序的特点的图片(图1)。联合应用可以在不同细胞水平上实现更高的分辨率和空间位置的记录, 在展现高分辨率和空间信息的同时, 我们还可以解读肿瘤微环境, 从多维度的角度理解疾病, 从根本上还原疾病的特点和本质。

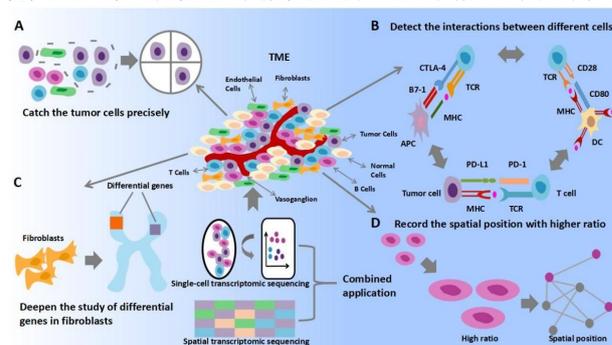


图1:联合应用在解密肿瘤微环境中的一些特点和功能。(A)在基质细胞、免疫细胞、肿瘤细胞中准确地捕捉肿瘤细胞;(B)应用于肿瘤微环境清楚地揭示肿瘤细胞与T细胞间的联系机制、APC与T细胞间的作用机制、DC与T细胞的关联机制(C)联合利用单细胞测序

和空间转录组测序捕获成纤维细胞中的差异基因来提高对成纤维细胞的认识;(D)聚焦于肿瘤微环境的研究,记录免疫细胞的高分辨率的空间位置信息。

#### 揭示肿瘤微环境中的肿瘤异质性

TME 的异质性与细胞网络和外部微环境的平衡有关,需要新的研究方法来解决[4-8]。这种新方法通常需要高分辨率和空间信息并存。该新方法能够通过捕捉细胞网络和外部微环境的信息揭示肿瘤微环境的异质性,是一种全新的有突破性的方法。肿瘤异质性与免疫细胞相互作用网络紧密相关,研究肿瘤异质性可以揭示肿瘤的运动、分布、变化等等,从而影响机体免疫。

#### 解密肿瘤微环境中细胞的相互作用

单细胞测序与空间转录组测序相结合,发展了细胞-细胞间的通讯,对揭示肿瘤微环境有重要意义。我们知道肿瘤微环境中的细胞既是分离又是联系的,但它们之间的相互作用还不是很清楚,联合应用能捕捉细胞运动。细胞运动能准确反映细胞与细胞间的通讯以及细胞与细胞间的动态变化,对于判断肿瘤微环境的动态过程有促进作用。通过观察细胞运动的好坏,我们也能进一步分析机体肿瘤微环境的健康状态,为机体健康的调控提供参考依据。同时,我们还可以发现胃腺癌的预后与肿瘤微环境中不同细胞间的相互作用有关。通过空间转录组学和单细胞测序进行的多种细胞之间的相互作用分析也能够对治疗产生一定的影响。我们还可以利用新方法构建不同细胞之间的细胞交互数据库[9]。数据库建立后,细胞间的通信将更加方便,数据库常常起辅助的作用,在研究肿瘤微环境的同时能够提供一些有价值的辅助信息,有利于我们对肿瘤微环境中细胞相互作用的判断和研究,从而使更好地掌握肿瘤微环境的变化。

#### 联合应用致力于精准诊断和精准治疗

精准诊疗是精准医学的主要内容,也是有待解决的主要问题。已有文献报道,我们可以同时利用单细胞和空间信息进行精确诊断和精确治疗。单细胞测序和空间转录组测序的联合应用可以精确作用于细胞靶标,揭示肿瘤发生发展的机制,并对患者进行个体化用药,以满足精准医疗的需求。这样的需求一旦得到满足,就能使得患者的诊治更加顺利,也有利于患者健康的恢复。精确的诊断和治疗也可以帮助临床医生对患者做出正确的决定。正确的决定和个性化的药物治疗对患者的病情至关重要,并在疾病过程中发挥核心作用。

我们结合单细胞测序和空间转录组测序建立了精准诊断和精准治疗的数据库,有助于日常工作和后续研究。精准诊疗数据库的建立也为疾病的发展和结局提供了准确的研究方向[10]。面对疾病,人们可以利用精准诊疗数据库,在第一时间捕捉精准诊疗的目标,在第一时间准确了解疾病的发生发展机制,制定个性化的用药计划,使患者受益。同时,该数据库具有非常重要的特点,能够适应

不同的临床情况。当我们需要研究准确的诊断和治疗时,我们可以调用数据库来发挥辅助作用。数据库还可以对疾病情况进行实时记录,能够为医务人员的决断提供参考,尤其是具体数据的分析和罗列能够帮助医务人员进行必要的判断。TME 的精准医学也已被应用于身体的许多不同领域,如肝脏、心脏和肺等。在心脏病方面,整合空间转录组学和单细胞测序的应用影响了精准医学的科学研究[11]。精准医学的研究一旦受到影响,就会找到精准的靶点,改变患者的精准治疗方案,这对患者的病情至关重要。因为稍有偏差就可能决定不同的疾病预后,对患者的影响也不同。联合应用单细胞测序和空间转录组测序还可以为探索肺癌的发病机制和分化提供更多的数据,使其在精准医学中更加准确[12]。联合应用可以精准地揭示细胞互作的机制,定位具体靶点,从而为肺癌患者制定个体化治疗方案,有利于肺癌患者的精准治疗和预后。实现肺癌的精准诊治一直是呼吸科医生追求的价值所在,能够简化诊疗流程,也能在一定程度上减轻患者的痛苦,避免过度医疗或者用药不当。

因此,将空间转录组学和单细胞测序相结合,可以实现精准诊断和精准治疗,具有重要的研究价值,能够全面揭示肿瘤微环境的秘密。

#### 总结和展望

单细胞测序具有高分辨率的特点但缺乏空间信息,而空间转录组测序可以捕捉到空间位置,但分辨率却较低。同时,单细胞和空间转录组测序的研究有限,无法独立承担精确预防、诊断和治疗的责任,无法准确发现肿瘤微环境的秘密。因此,将这两种技术相结合,实际上将为应对困难提供新的优势,有助于 TME 的解密,有助于精准诊断和精准治疗。联合应用的第一个优点是分辨率的提高。这意味着,我们不再需要研究低清晰度的肿瘤微环境,能够提供 一个明亮的视野。第二个优点是能够捕获肿瘤微环境的空间信息,这对我们了解肿瘤微环境的空间结构非常有帮助,可以从空间的多维的角度去认识肿瘤微环境。第三个优势是,它可以降低成本,提高研究效率。当我们使用这种组合方法时,我们将以更低的研究成本有效地研究 TME,并且可以加速对于肿瘤微环境的研究,这具有非常重要的意义。换句话说,如果两种技术相结合,实现优势互补,将大大减少资源的浪费,使得良好效益最大化,在癌症的精准诊断和精准治疗方面提供巨大的价值。虽然联合应用的方法有很多优点,但也可能存在缺点。因此我们需要在今后的实践中运用辩证的观点,甚至化弊为利,使联合应用的新方法更加完善。总而言之,我们可以通过结合空间转录组测序和单细胞测序的联合应用来解密肿瘤微环境。

#### 参考文献:

作者简介:文博,男,四川宜宾人,西南医科大学药学院 2020 级研究生,药学专业,药物肿瘤学方向。

\* 通讯作者:肖占刚