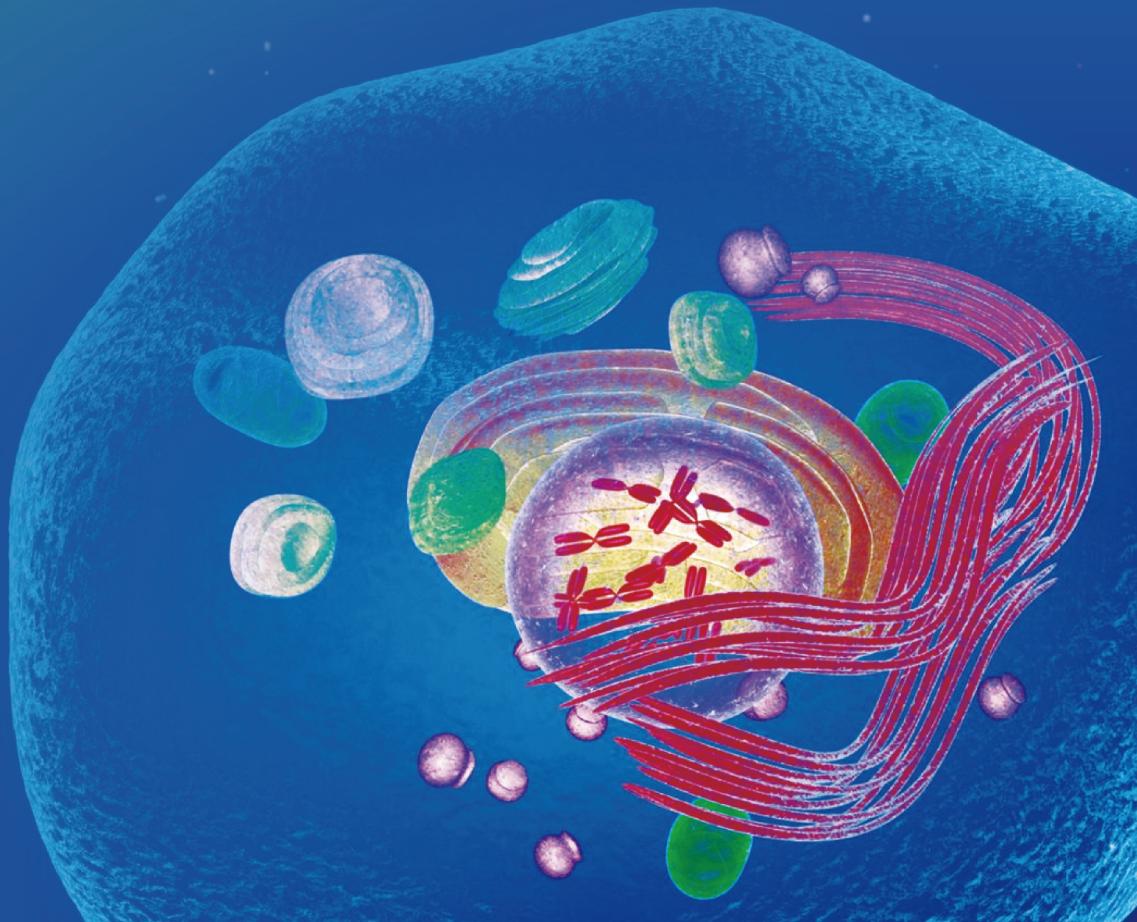


# 解析疾病异质性

单细胞与空间视角下的  
非癌疾病机制研究



# 目录

## CONTENTS

|                         |    |
|-------------------------|----|
| 前言                      | 01 |
| 文献一 神经退行性疾病——阿尔茨海默病     | 02 |
| 文献二 心血管疾病——动脉粥样硬化       | 04 |
| 文献三 自身免疫疾病——类风湿性关节炎     | 06 |
| 文献四 纤维化疾病——系统性硬化症 (SSc) | 08 |
| 文献五 代谢性疾病——糖尿病          | 10 |
| 相关产品矩阵                  | 12 |
| 全流程服务方案                 | 13 |

## ● 前言

单细胞测序技术(single-cell Sequencing)是可以对单个细胞的基因组、表观基因组、转录组和蛋白组等组学信息进行测序分析的技术。其通过解析单个细胞的基因表达和分子特征，突破了传统测序对细胞混合测序(Bulk sequencing)的局限，能揭示细胞异质性、追踪发育轨迹并识别罕见细胞亚群。然而，细胞组学通常缺乏细胞的空间位置信息。

空间转录组学(Spatial Transcriptomics)的出现，使我们能够全面解析细胞组成、定位、细胞间相互作用以及细胞微环境的时空动态，利用空间转录组能够精确定位和区分功能基因在特定组织区域内的表达情况，揭示组织中不同细胞类型的空间分布以及细胞群体间的相互作用，并构建不同组织区域的基因表达图谱，从功能角度看，这些变量对于理解发育过程中的形态发生、不同器官的结构及其随后的功能变化，以及与疾病过程相关的细胞微环境变化至关重要。目前已被广泛地应用于癌症发病机制、神经科学、发育生物学等众多研究领域。

非癌疾病，如神经退行性疾病、心血管疾病、自身免疫性疾病和纤维化疾病等，是导致人类死亡和残疾的主要因素。这些疾病通常涉及多种细胞类型、错综复杂的分子通路以及动态变化的组织微环境。单细胞和空间转录组学在非癌疾病研究中正发挥着越来越重要的作用，其应用核心在于揭示疾病特异性的细胞空间群落、解析细胞间通信网络、以及追踪疾病进展中的关键分子事件。

本手册筛选 5 篇新发表的非癌疾病领域文献进行展示，并对其研究策略和亮点进行解析，旨在为相关领域科研人员提供创新的研究思路。

# 文献一 神经退行性疾病——阿尔茨海默病

文章题目：Molecular pathways and diagnosis in spatially resolved Alzheimer's hippocampal atlas

发表期刊：Neuron (IF: 15)

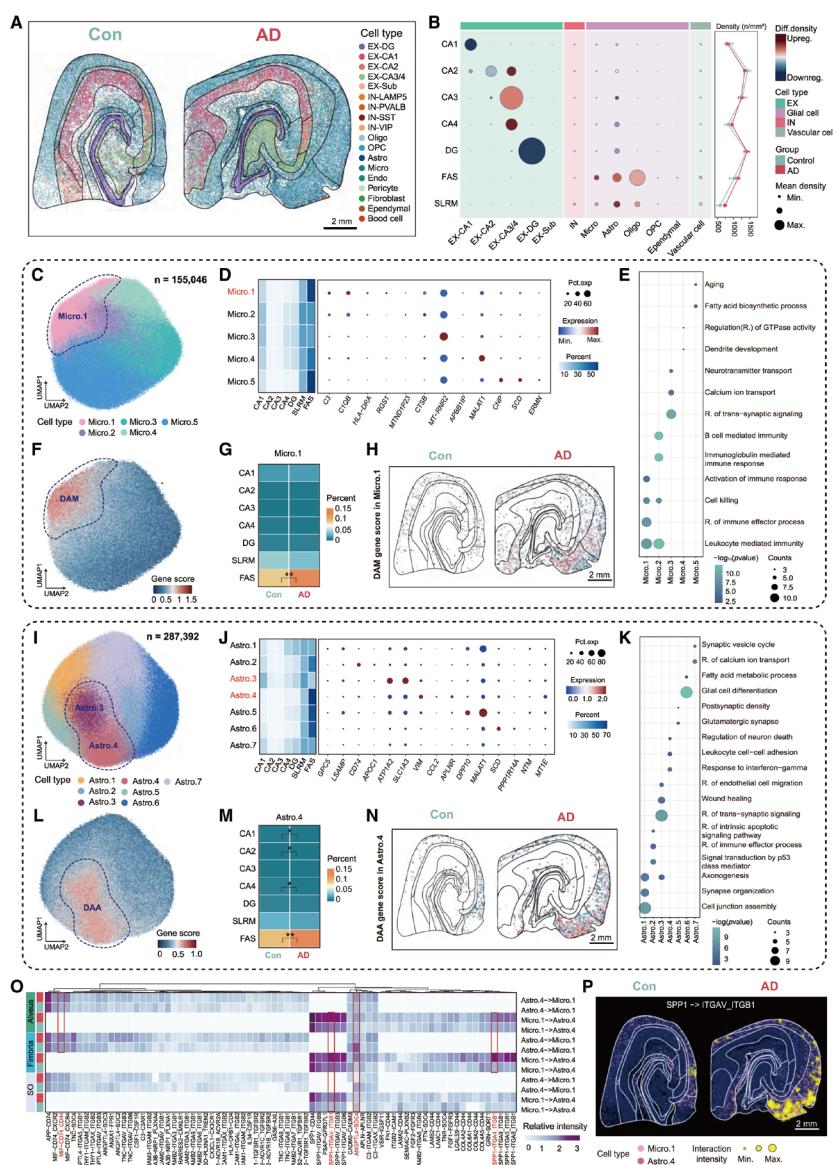
发表时间：2025年7月

研究对象：人死后海马体组织

核心技术：空间转录组和单细胞核转录组测序

样本规模：16个死后海马体

DOI：10.1016/j.neuron.2025.03.002



## ■ 文章亮点

本研究通过整合空间转录组学、单细胞测序和多维成像技术，成功构建了全面、高分辨率的阿尔茨海默病海马体空间分子图谱，将AD研究从“什么发生了改变”推进到了“在何处以及如何发生改变”的新维度。

①细胞类型空间定位与丰度变化：精确量化了不同海马亚区中各类细胞的丰度。比如CA1区的兴奋性神经元在AD中丢失最为显著，而小胶质细胞在斑块富集区显著增多。

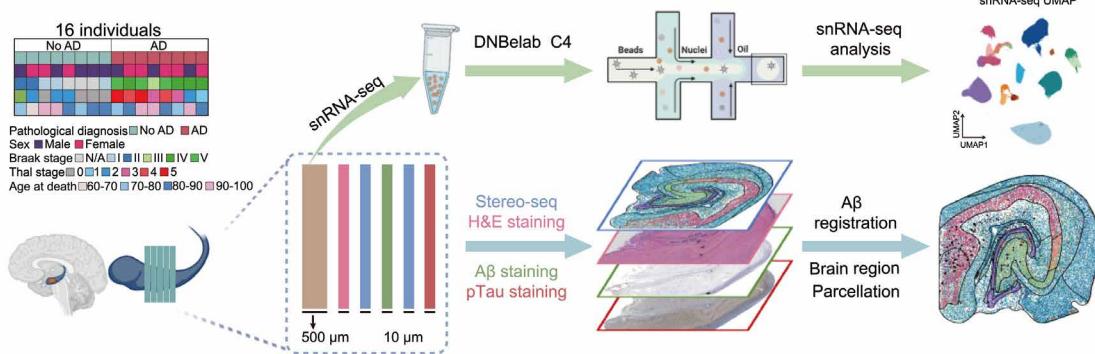
②差异表达与通路富集的空转分析：特定海马亚区（如DG颗粒细胞层）：发现了与“神经元发生”和“Wnt信号通路”下调相关的基因模块，这为AD中学习记忆受损提供了新的分子解释。

③细胞-细胞通讯的空间改变：发现AD中，斑块近端区域的MIF-CD74/CXCR4（小胶质细胞-星形胶质细胞互作）和补体信号显著增强。而在整体水平上，支持神经元存活和突触功能的神经营养因子信号则普遍减弱。

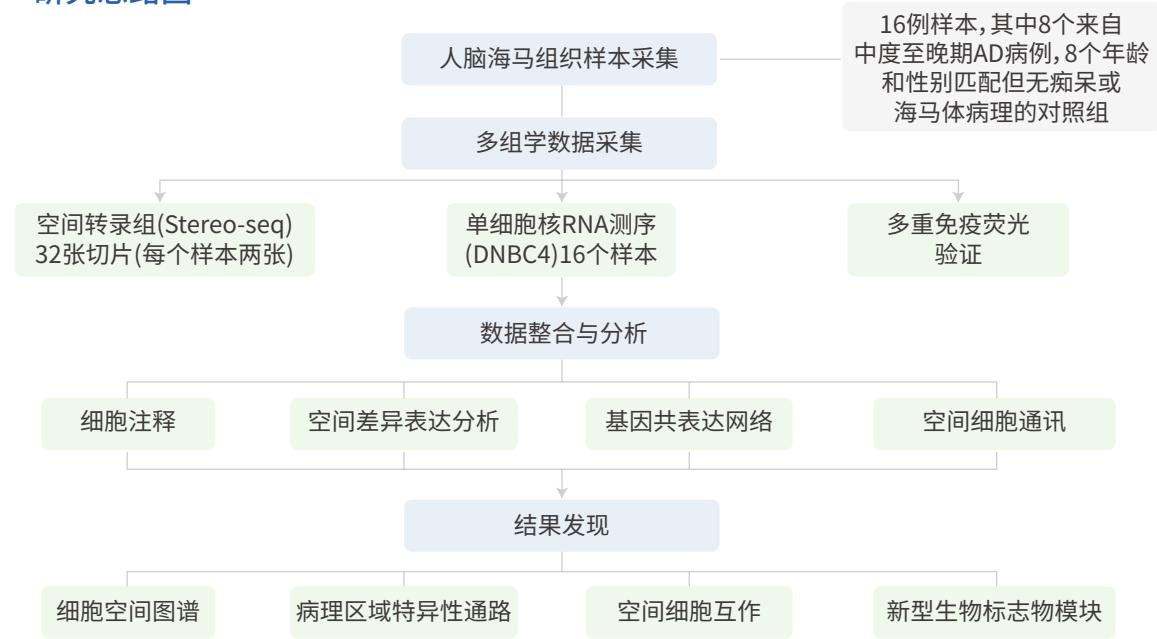
④基因共表达模块与诊断潜力：发现了一个在CA1区高度表达的“突触衰竭模块”，其表达水平与患者死前的认知评分显著相关。

## ■ 技术路线

A



## ■ 研究思路图



## 文献二 心血管疾病——动脉粥样硬化

文章题目：Single-cell spatial transcriptomics of tertiary lymphoid organ-like structures in human atherosclerotic plaques

发表期刊：Nature Cardiovascular Research (IF: 10.8)

发表时间：2025年4月

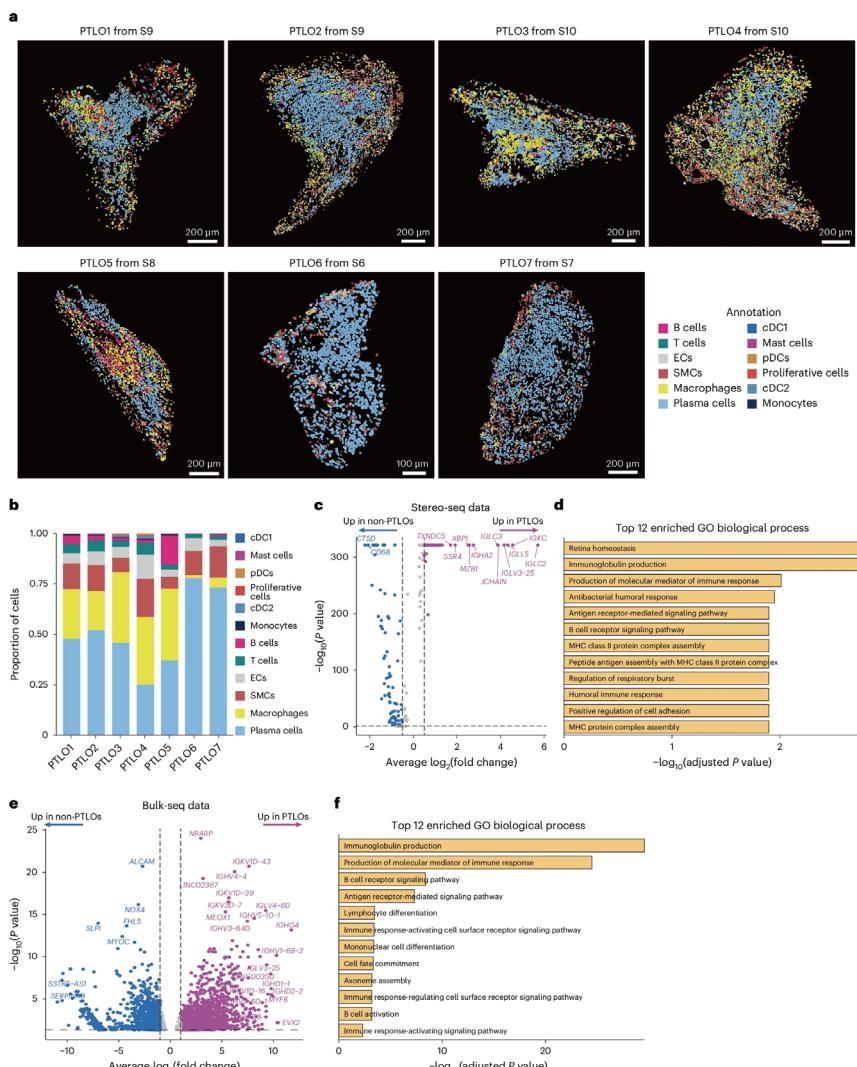
研究对象：人类颈动脉粥样硬化斑块（来自颈动脉内膜剥脱术）

核心技术：空间转录组和单细胞转录组测序

样本规模：单细胞：10个斑块, 9名患者, 共101,276个细胞；

空间转录组：7名患者, 10个切片。

DOI：10.1038/s44161-025-00639-9



## ■ 文章亮点

本研究通过单细胞与空间转录组技术，首次在人类动脉粥样硬化斑块中系统揭示了斑块三级淋巴器官(PTLOs)的存在、结构与功能，并提出了成纤维样平滑肌细胞(FLSMCs)–B细胞–巨噬细胞的免疫轴心机制。

①构建斑块空间单细胞图谱：鉴定 14 种细胞类型，包括 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞等，Stereo-seq 显示巨噬细胞占比最高(60.23%)。

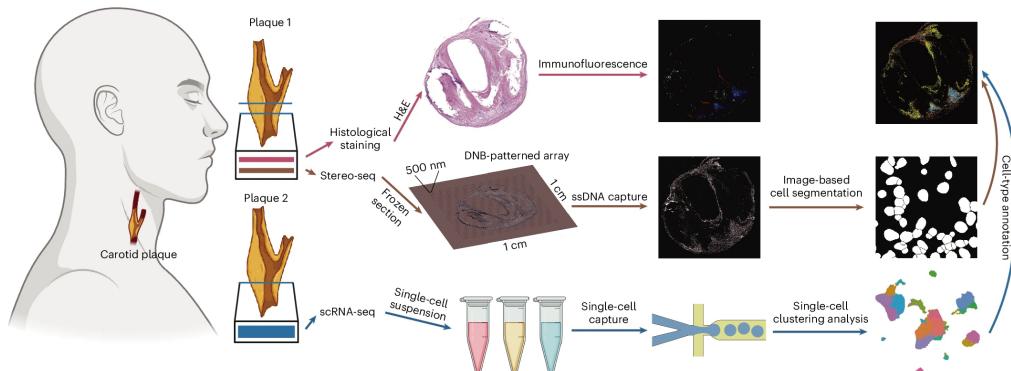
②首次在人类动脉粥样硬化斑块中系统鉴定 PTLOs：空间上识别出淋巴细胞聚集区，该区域富含 B 细胞、浆细胞，缺乏 GCs 和 CD21<sup>+</sup> FDCs，揭示 PTLOs 为不成熟 TLOs，缺乏生发中心结构。

③ FLSMCs 驱动 PTLO 形成：FLSMCs 高表达 CXCL12, CCL19, VCAM-1，通过 NF- $\kappa$ B 通路激活，介导 B/T 细胞招募。

④B 细胞来源与克隆多样性：B 细胞与血管周围脂肪组织(PVAT)中 B 细胞共享亚克隆突变，提示迁移路径，提出 B 细胞可能来源于 PVAT。

⑤PTLOs 与临床症状关联：PTLOs 阳性患者中症状性斑块比例更高，PTLOs 与症状性颈动脉粥样硬化显著相关。

## ■ 技术路线



## ■ 研究思路图



### 文献三 自身免疫疾病——类风湿性关节炎

**文章题目：**ITGA5<sup>+</sup> synovial fibroblasts orchestrate proinflammatory niche formation by remodelling the local immune microenvironment in rheumatoid arthritis

发表期刊: *Annals of the Rheumatic Diseases* (IF: 20.3)

发表时间：2025年2月

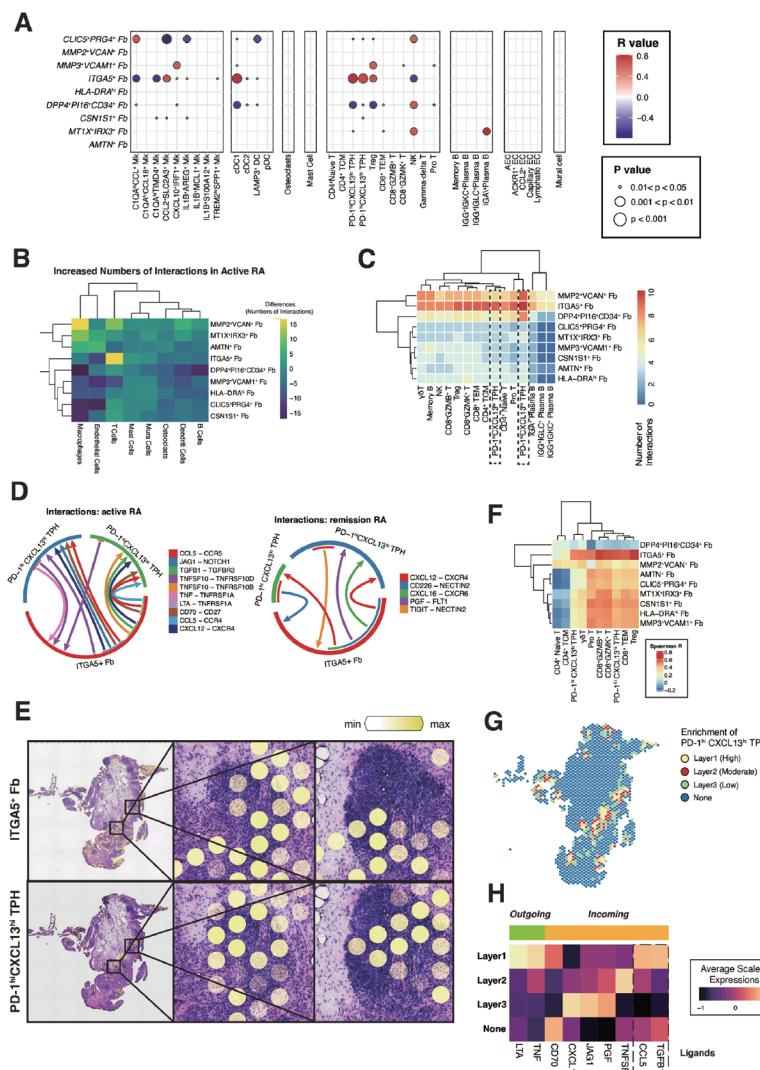
研究对象：滑膜组织样本

## 核心技术：空间转录组和单细胞转录组测序

样本规模：23 个样本(骨关节炎(OA)患者、处于持续缓解期和活动期的 RA 患者)；

单细胞：19 个样本；空间转录组：4 个 FFPE 样本。

DOI: 10.1136/ard-2024-225778



## ■ 文章亮点

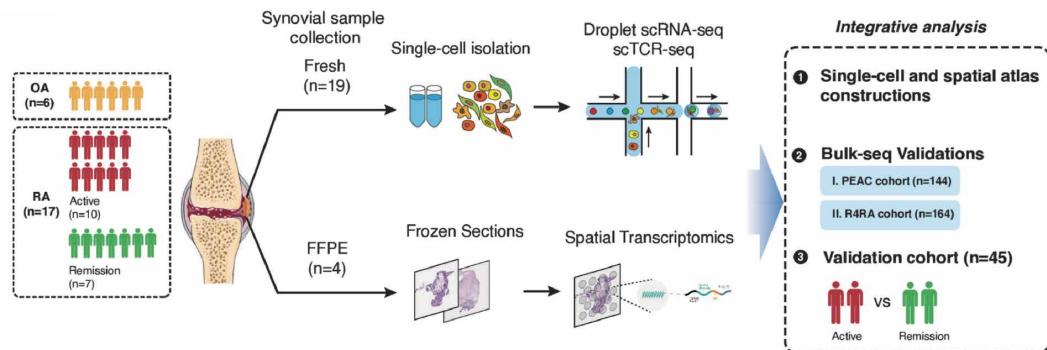
本研究通过整合单细胞 RNA 测序、空间转录组学及功能实验，系统揭示了 ITGA5<sup>+</sup> 滑膜成纤维细胞是驱动类风湿关节炎 (RA) 慢性炎症的关键基质细胞亚群。

① 鉴定出新的致病性成纤维细胞亚群：研究在 RA 滑膜中发现并定义了一个新的 CD45<sup>-</sup> CD31<sup>-</sup> PDPN<sup>+</sup> ITGA5<sup>+</sup> 成纤维细胞亚群。该亚群高表达 POSTN (骨膜蛋白)、COL3A1、CCL5 和 TGFB1 等基因，并且在“淋巴 - 髓系”炎症型滑膜中富集。

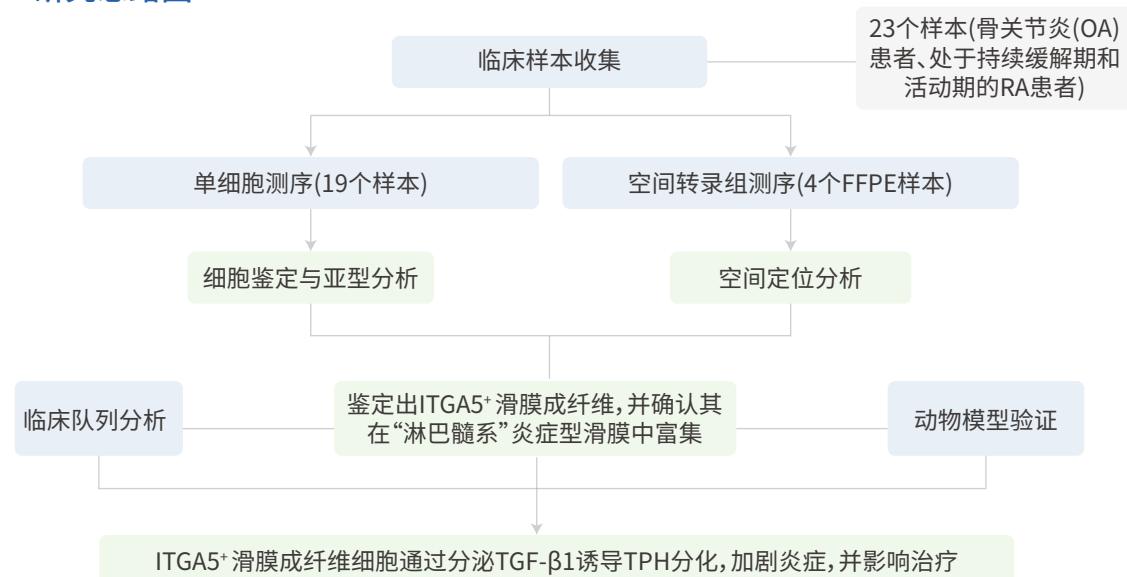
② 揭示其塑造炎症微环境的核心机制：驱动致病性 T 细胞分化：研究发现，ITGA5<sup>+</sup> 成纤维细胞能够通过分泌 TGF-β1，诱导初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 CXCL13hi PD-1hi 外周辅助性 T 细胞 (TPH)。TPH 是已知的、在 RA 炎症部位促进 B 细胞活化和抗体产生的重要致病细胞。加剧动物模型疾病：将 ITGA5<sup>+</sup> 成纤维细胞注射到 CIA 小鼠关节内，会显著加重关节炎症状，并上调关节内的 TPH 细胞水平，直接证明了该细胞的致病功能。

③ 提供临床相关性证据：通过去卷积分析其他独立 RA 患者队列 (如 PEAC、R4RA) 的数据，研究者发现 ITGA5<sup>+</sup> 成纤维细胞的存在与患者对多种药物 (包括利妥昔单抗和托珠单抗) 治疗反应不佳 (多药耐药风险增加) 相关联。

## ■ 技术路线



## ■ 研究思路图



# 文献四 纤维化疾病——系统性硬化症(SSc)

文章题目：Spatial multiomics decipher fibroblast-macrophage dynamics in systemic sclerosis

发表期刊：Annals of the Rheumatic Diseases (IF: 20.3)

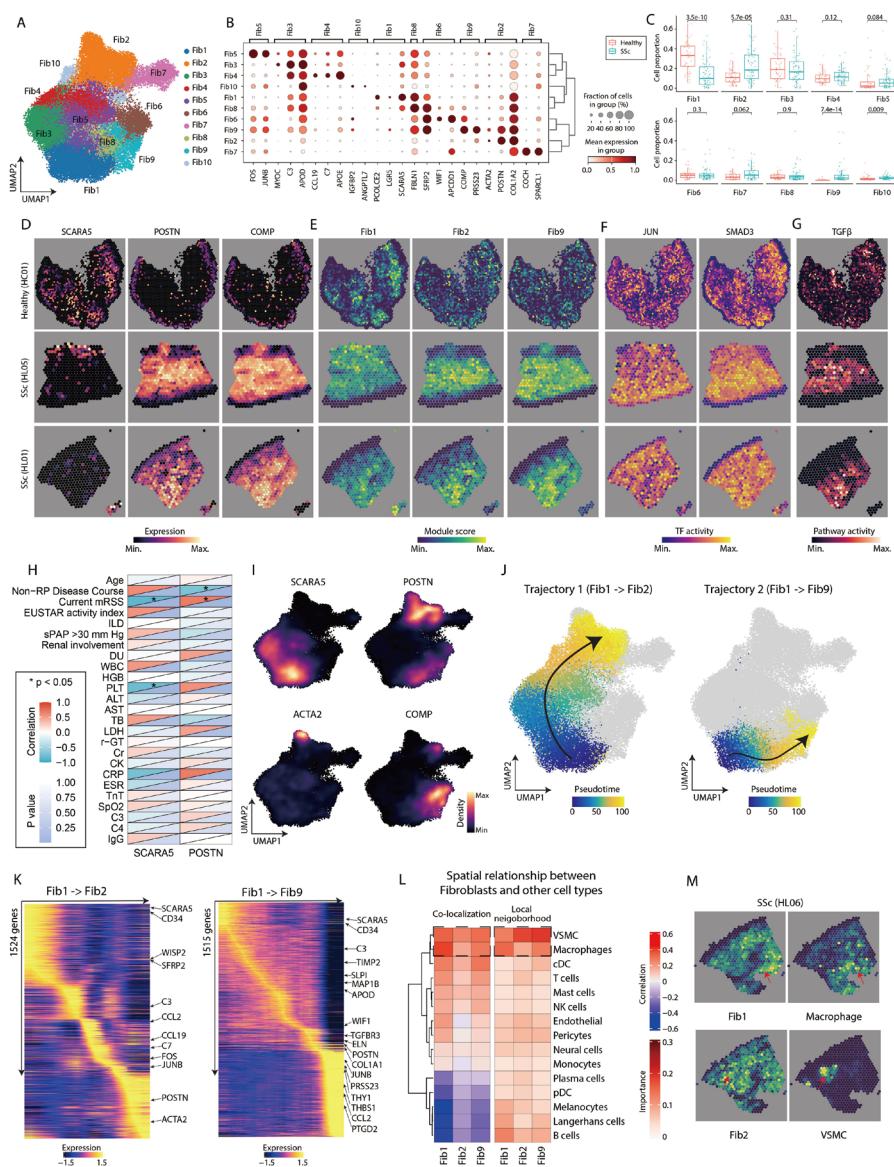
发表时间：2025年7月

研究对象：皮肤活检样本

核心技术：空间转录组和单细胞转录组测序

样本规模：14个样本

DOI：10.1016/j.ard.2025.04.025

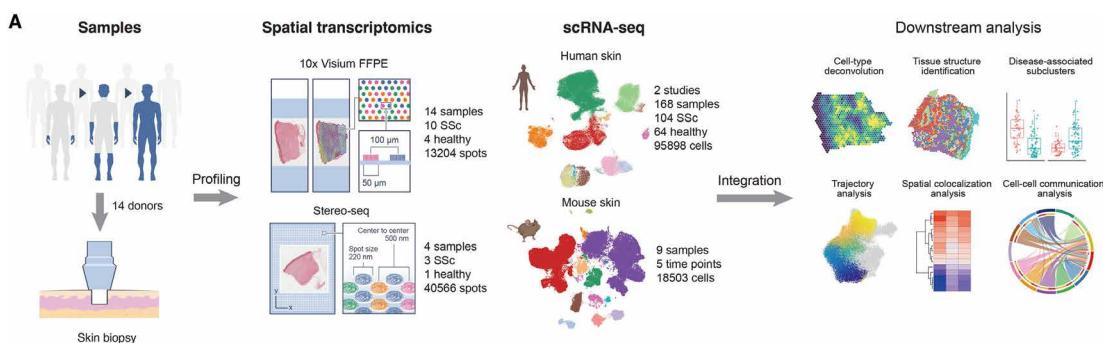


## ■ 文章亮点

本研究利用单细胞测序和空间转录组测序技术，在SSc皮肤中鉴定出了不同特征的成纤维细胞或巨噬细胞亚群，揭示了成纤维细胞与巨噬细胞之间复杂的动态相互作用。

- ①绘制SSc皮肤的单细胞空间分辨图谱：通过单细胞测序和空间转录组测序，在SSc皮肤中鉴定出了不同特征的成纤维细胞或巨噬细胞亚群。
- ②揭示空间生态位：空间多组学分析可能揭示了这些致病细胞亚群会形成特定的“空间生态位”，在疾病特异性的微环境中，某一促纤维化的成纤维细胞亚群可能与特定类型的巨噬细胞在纤维化区域共定位。
- ③解析细胞间对话：疾病特异性的微环境，富含成纤维细胞和巨噬细胞，表现出高的TGF-β信号通路活性，可能驱动从稳态到促纤维化环境的转变。靶向该网络内的关键调节因子（例如CXCR4）可能会消除促纤维化转变并改善疾病。
- ④提出新机制与靶点：本研究揭示了IL-1β促炎巨噬细胞与SSc中成纤维母细胞亚组之间的增强相互作用。IL-1家族细胞因子（包括IL-1、IL-18、IL-33和IL-36）在SSc的发病机制中起到了相关作用。

## ■ 技术路线



## ■ 研究思路图



# 文献五 代谢性疾病——糖尿病

文章题目: Single-cell multiome and spatial profiling reveals pancreas cell type-specific gene regulatory programs of type 1 diabetes progression

发表期刊: Science Advances (IF: 13.6)

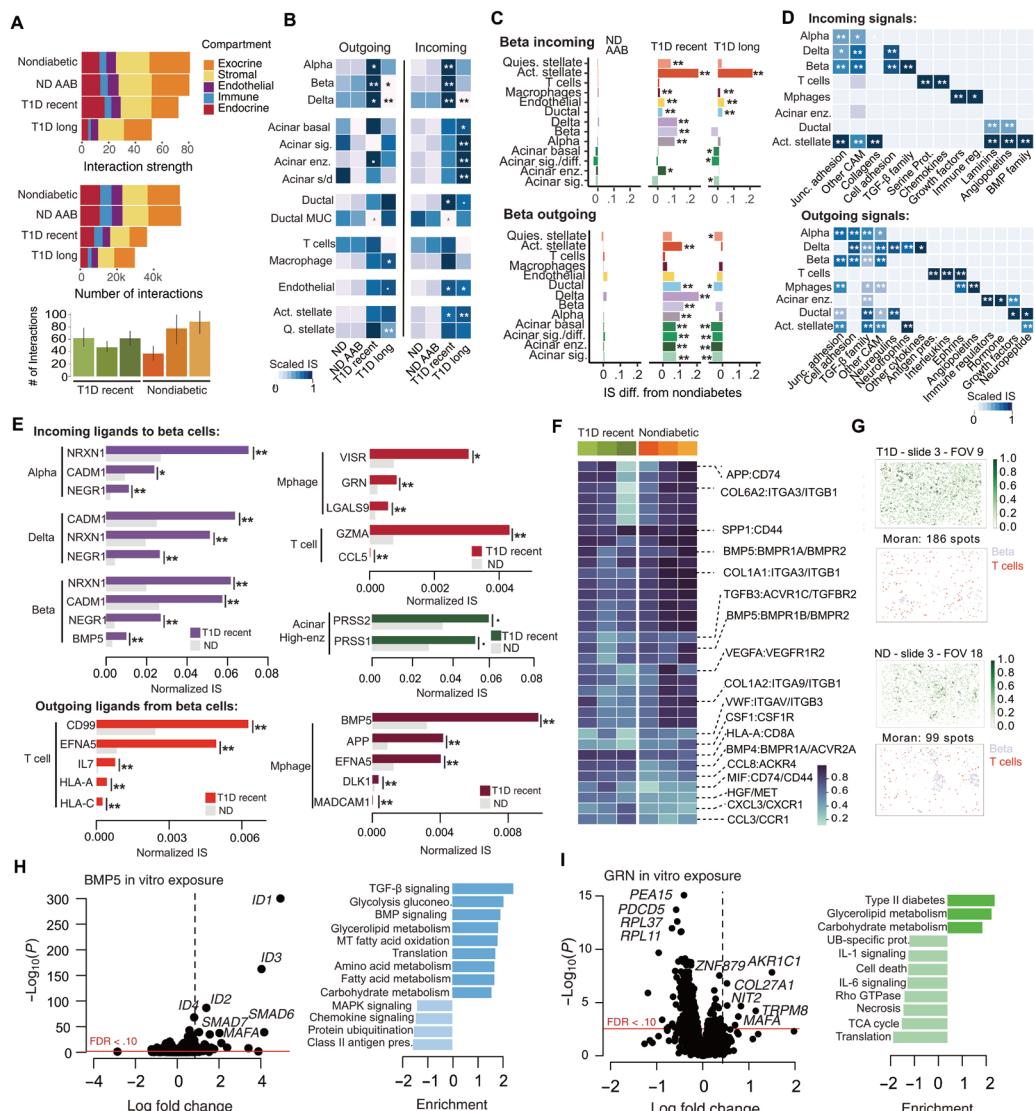
发表时间: 2025 年 9 月

研究对象: 胰腺组织

核心技术: 空间转录组, 单细胞核转录组测序和单细胞 ATAC 测序

样本规模: 23 个样本 (11 名 ND、9 名 ND 自身抗体阳性和 12 名 T1D)

DOI: 10.1126/sciadv.ady0080

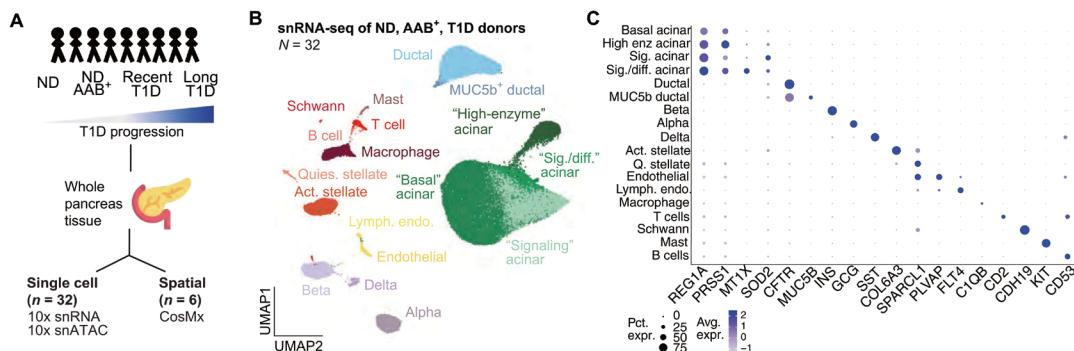


## ■ 文章亮点

该研究系统揭示了在 1 型糖尿病发展的不同阶段,关键细胞类型在比例、基因活性、表观遗传状态、空间位置及相互作用网络上的动态变化,并将这些变化与遗传风险关联。

- ①构建综合胰腺细胞图谱:通过对单细胞核转录组数据的整合与聚类,鉴定出 12 种主要的胰腺细胞类型,包括多种外分泌细胞亚型。发现在 T1D 进程中,β 细胞、腺泡细胞等关键细胞类型的比例发生显著改变。
- ②发现疾病阶段特异性的转录与表观遗传变化:自身抗体阳性 (AAB<sup>+</sup>) 阶段:已出现独特的基因活性变化通路,与正式确诊的 T1D 患者并不完全相同,提示早期存在特定的生物学过程。表观遗传驱动因子:通过 snATAC-seq 数据,识别了在 AAB<sup>+</sup> 和 T1D 阶段驱动基因活性改变的关键转录因子和顺式调控元件。
- ③揭示空间微环境与细胞间通讯的重塑:空间转录组分析显示,在 T1D 样本中,特定的细胞生态位 (如免疫细胞浸润区域) 的空间组成发生改变。整合单细胞与空间数据,推断出在 T1D 中发生广泛改变的“细胞 - 细胞”信号网络,其中一些信号(比如抗原呈递和干扰素信号通路)直接影响 β 细胞的调控。
- ④鉴定与遗传风险相关的因果通路:将发现的细胞类型特异性染色质开放区域与 T1D 全基因组关联研究数据整合分析,发现 β 细胞中抗原提呈相关通路的调控元件富集了 T1D 遗传风险信号,为 β 细胞自身可能参与触发免疫攻击提供了分子遗传学证据。

## ■ 技术路线

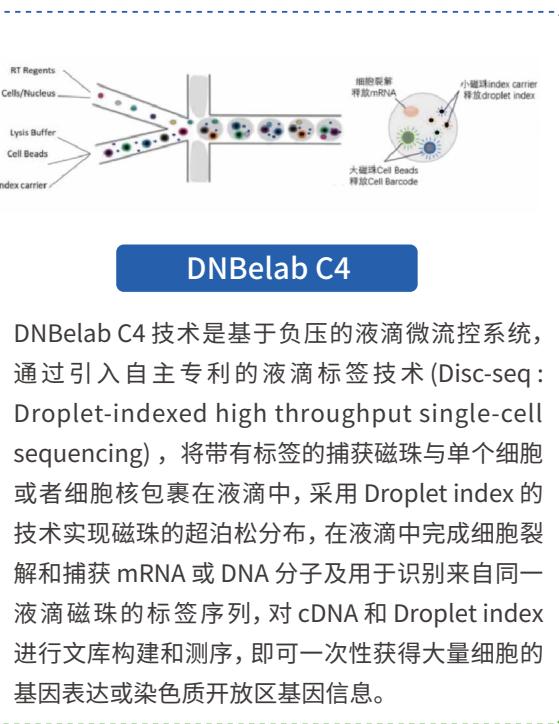


## ■ 研究思路图

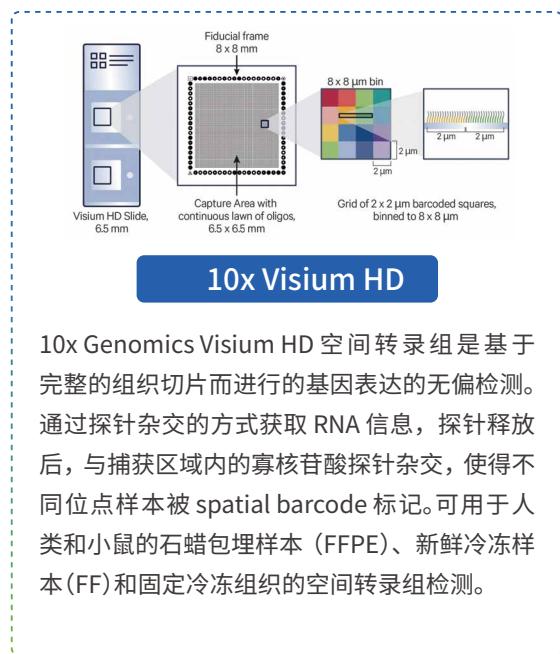


## ● 相关产品矩阵

### 单细胞转录组测序



### 空间转录组测序



## ● 相关服务方案

作为一家多组学技术服务公司,智数生物不仅是精准数据的提供者,更是您科研道路上全程陪伴的可靠伙伴。从初期的思路梳理与实验设计,到高标准湿实验执行,再到专业的数据分析,我们致力于为客户提供从方案设计到最终分析结果的全流程服务方案。我们珍视每一份样本和每一个设想,助力您将创新灵感转化为扎实可靠的科学发现,共同拓展生命科学的研究的更多可能。



如需非癌疾病相关方向的研究方案设计,可通过智数生物销售经理或扫描公众号二维码联系我们。



公众号



官网

联系方式：

邮箱:info@id-biotech.com

网址:www.id-biotech.com

地址:海南省三亚市崖州湾科技城招商三亚深海装备产业园A栋9楼