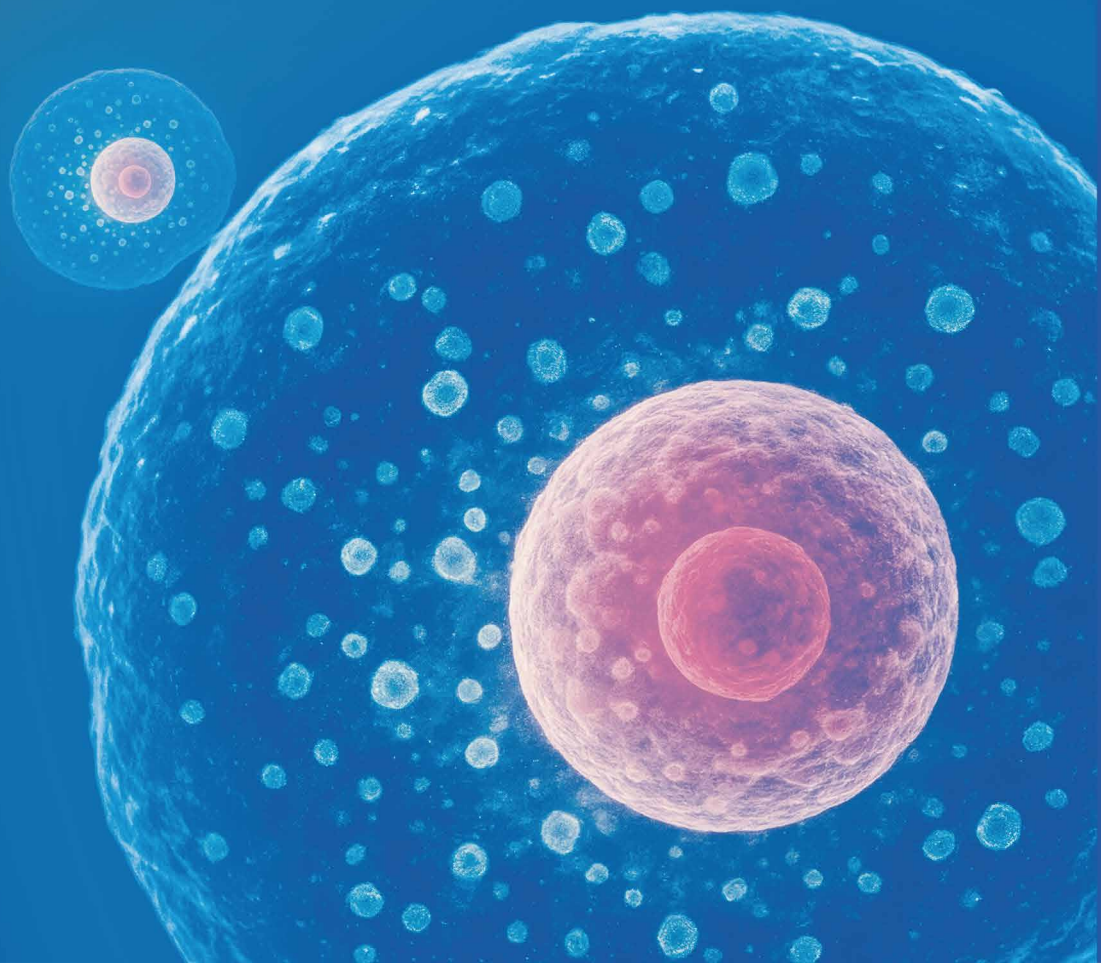


聚焦肿瘤治疗

用单细胞和空间转录组解析
肿瘤耐药机制



目录

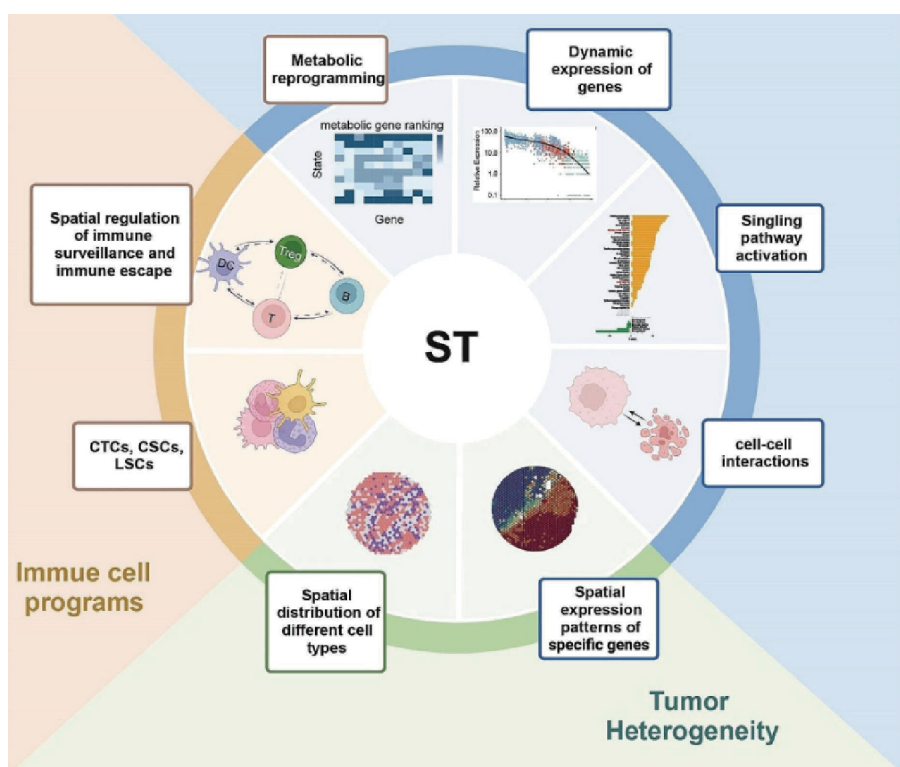
CONTENTS

前言	01
文献一 肺腺癌奥希替尼耐药机制研究	02
文献二 肺腺癌靶向治疗耐药机制研究	04
文献三 卵巢癌化疗耐药机制研究	06
文献四 肝癌免疫治疗耐药机制研究	08
相关产品矩阵	10
全流程服务方案	11

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。



空间转录组技术在肿瘤研究中的应用
(文献来源 DOI: 10.1186/s12943 024-02040-9.)

单细胞测序及空间转录组技术在各个领域有着广泛的应用，如研究肿瘤耐药机制。耐药性是肿瘤治疗面临的主要挑战，严重影响患者的预后及生活质量。肿瘤异质性与肿瘤微环境是影响耐药性发生和发展的两大关键因素。目前，已有很多篇研究聚焦肿瘤耐药，绘制了多种癌症的空间转录组学图谱，并证实了肿瘤微环境和异质性在临床诊断、疾病进展和治疗响应中发挥着关键作用。

本手册筛选其中经典的肿瘤耐药机制研究文献进行展示,对文献中样本准备、技术方法、方案设计和研究亮点进行了简要的阐述,旨在为相关领域科研人员提供一些研究思路方面的参考。

文章题目：Integrative single-cell RNA-seq and spatial transcriptomics analyses reveal diverse apoptosis-related gene expression profiles in EGFR-mutated lung cancer

发表期刊：Cell Death & Disease (IF: 9.6)

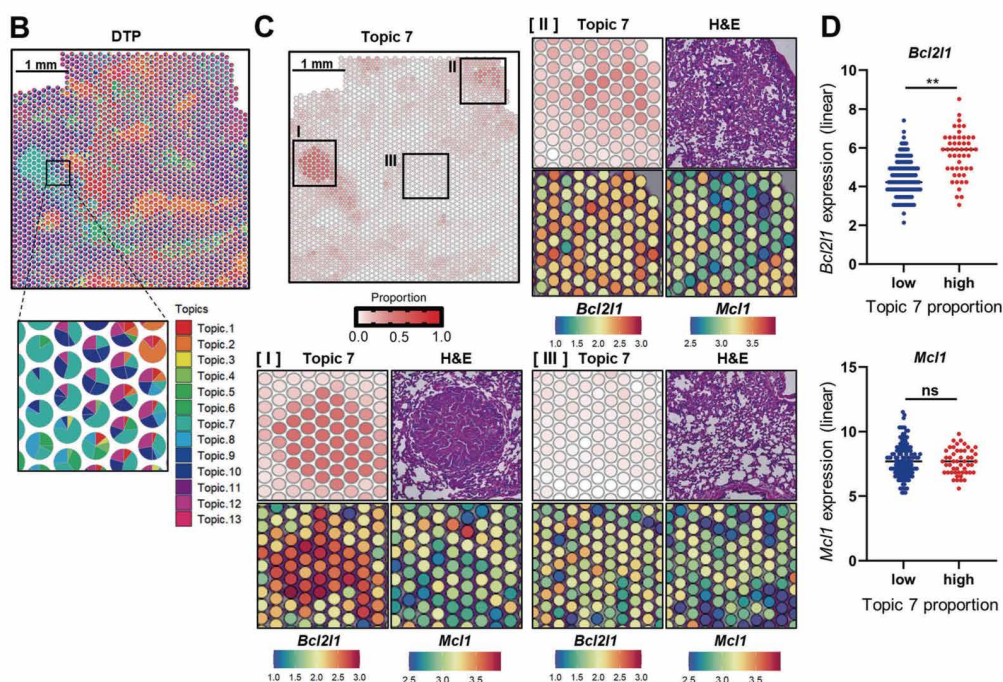
发表时间：2024 年 08 月

研究对象：4 例 EGFR-TKIs 药物治疗耐药患者和 1 例未治疗患者

核心技术：空间转录组和单细胞测序

样本规模：细胞系、患者单细胞数据和转基因鼠模型

DOI: 10.1038/s41419-024-06940-y

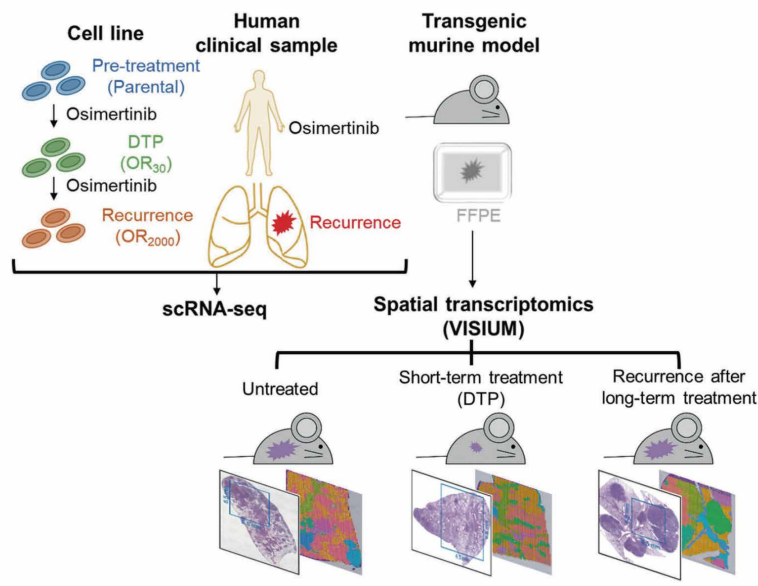


■ 文章亮点

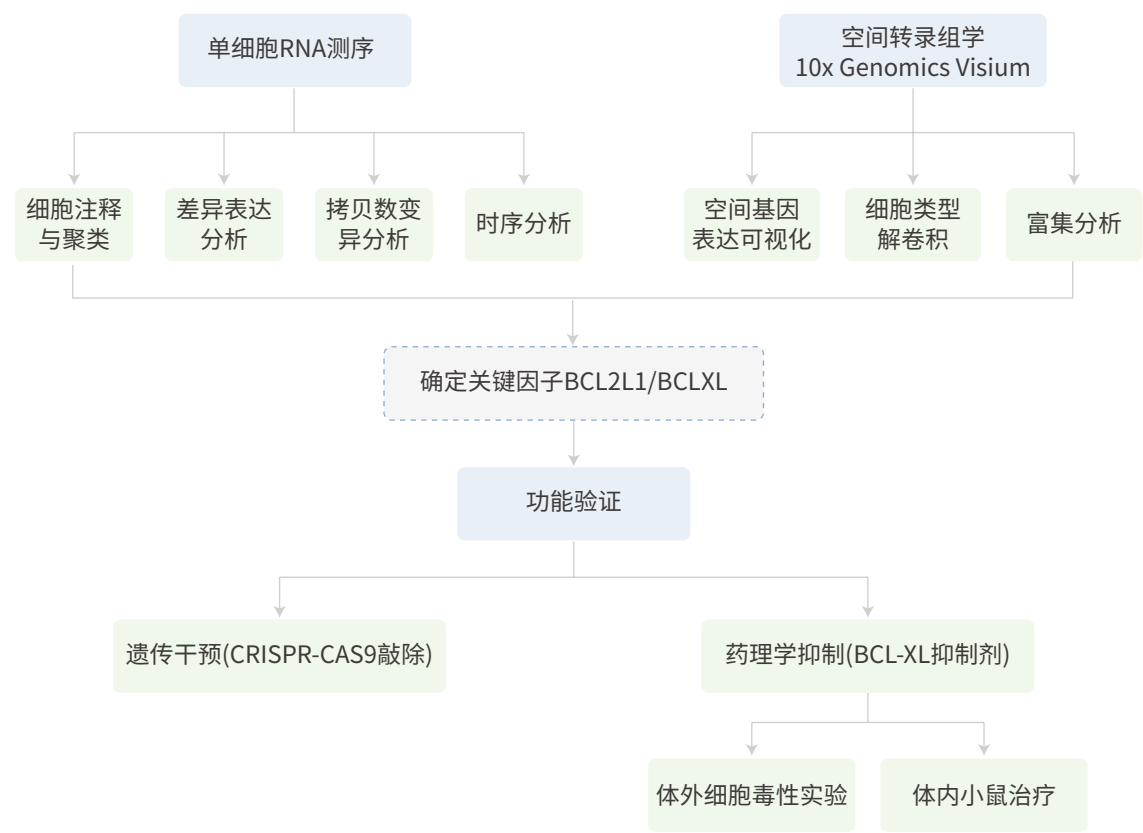
本研究联合空间转录组学(ST)和单细胞测序技术,揭示了细胞凋亡相关基因在肺腺癌奥希替尼(三代 TKIs)耐药中的作用,对肺腺癌的靶向治疗具有指导意义。

- ①首次结合单细胞转录组(scRNA-seq)与空间转录组(ST)技术,系统解析 EGFR-TKI 耐药过程中凋亡相关基因的动态变化;
- ②构建三重模型体系(细胞系→患者样本→转基因小鼠),覆盖分子机制到临床转化全链条;
- ③创新应用无参考解卷积(ST deconvolution)解析空间转录组数据,提升肿瘤微环境细胞图谱解析精度。

■ 技术路线



■ 研究思路图



文章题目：Transitional CXCL14⁺ cancer-associated fibroblasts enhance tumour metastasis and confer resistance to EGFR-TKIs, revealing therapeutic vulnerability to filgotinib in lung adenocarcinoma

发表期刊：Clinical and Translational Medicine (IF: 6.8)

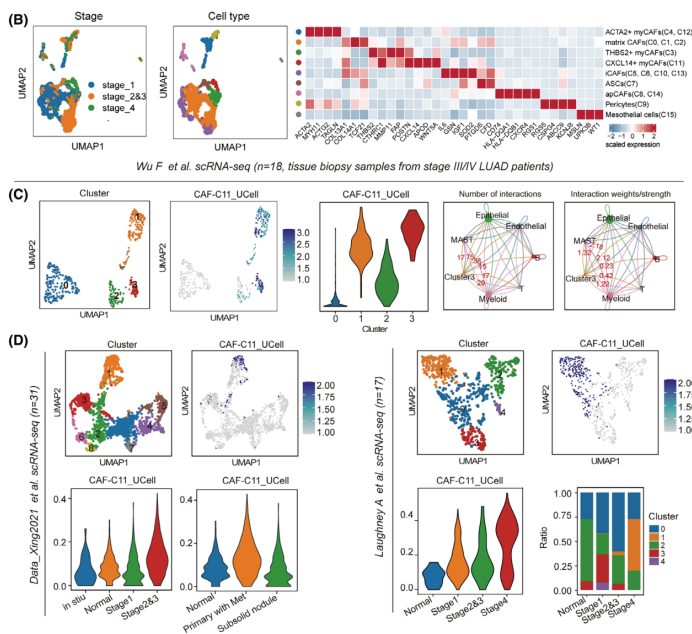
发表时间：2025 年 4 月

研究对象：1 例肺腺癌患者

核心技术：空间转录组 + 单细胞测序

样本规模：1 例肺腺癌手术组织样本 (空间转录组) + 6 例在线数据

DOI: 10.1002/ctm2.70281

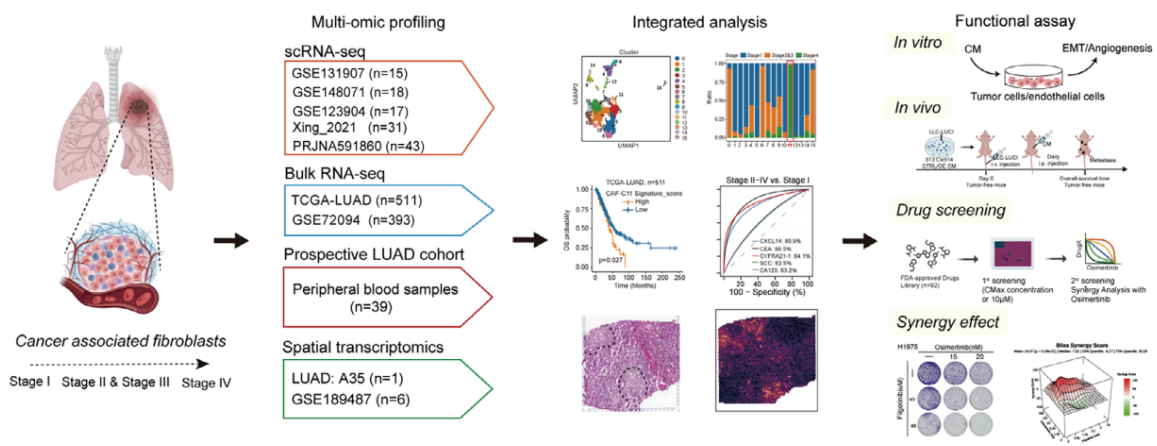


■ 文章亮点

本研究通过整合空间转录组学和单细胞测序技术,对肺腺癌进展及耐药机制进行了深入的研究。

- ①首次鉴定出过渡型 CXCL14⁺ 肌成纤维细胞 (CXCL14⁺ myCAFs), 该亚型在晚期肺腺癌中富集, 为理解 CAF 异质性提供了新视角;
- ②揭示 CXCL14⁺ myCAFs 通过促进上皮间质转化 (EMT) 和血管生成双重机制驱动肿瘤转移, 明确其在肿瘤进展中的关键作用;
- ③证实 CXCL14⁺ 可作为肺腺癌转移预测和预后评估的潜在生物标志物, 诊断效能优于传统肿瘤标志物 (如 CEA、CYFRA21-1)。
- ④发现 CXCL14⁺ myCAFs 特异性介导 EGFR-TKIs 耐药, 筛选出 JAK1 抑制剂非戈替尼 (filgotinib) 可逆转该耐药性, 为靶向治疗提供新策略。

■ 技术路线



■ 研究思路图



文章题目：Targeting PDGF signaling of cancer-associated fibroblasts blocks feedback activation of HIF-1 α and tumor progression of clear cell ovarian cancer

发表期刊：Cell Reports Medicine (IF: 10.6)

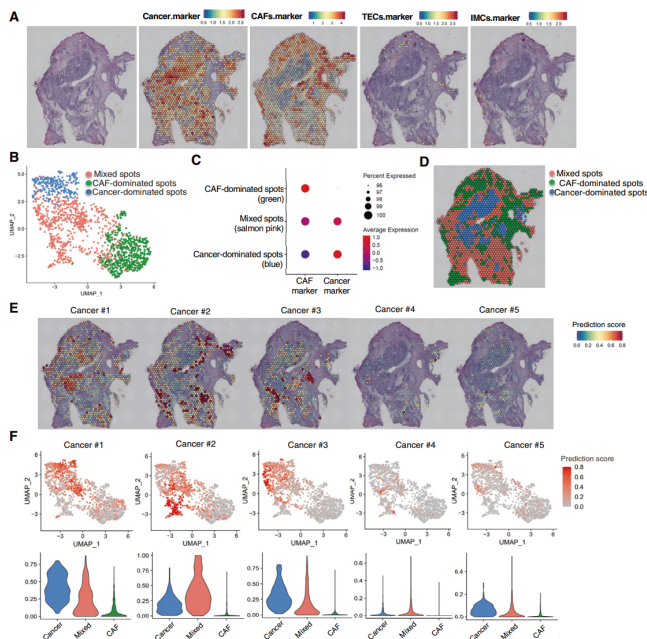
发表时间：2024 年 5 月

研究对象：2 例卵巢癌患者

核心技术：空间转录组 + 单细胞测序

样本规模：2 例卵巢癌患者手术组织样本 (空间转录组) 和 10 例单细胞样本

DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101532

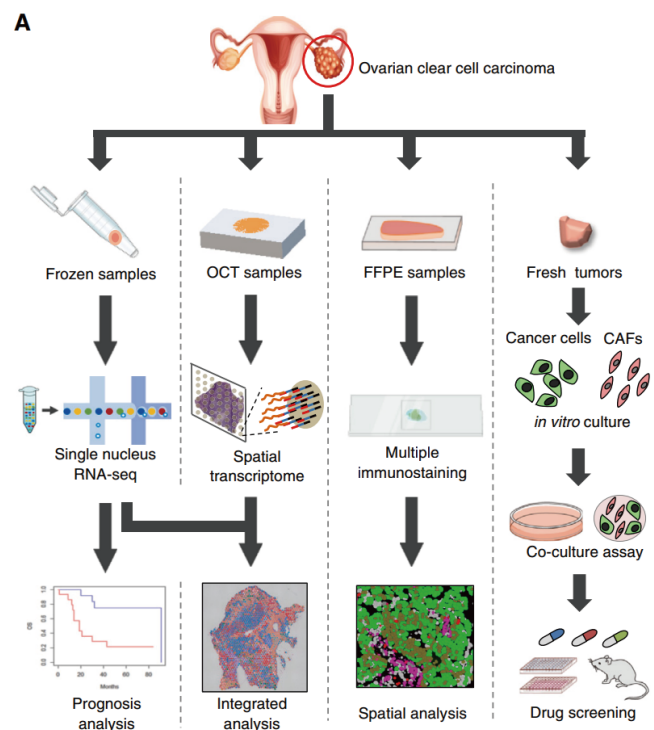


■ 文章亮点

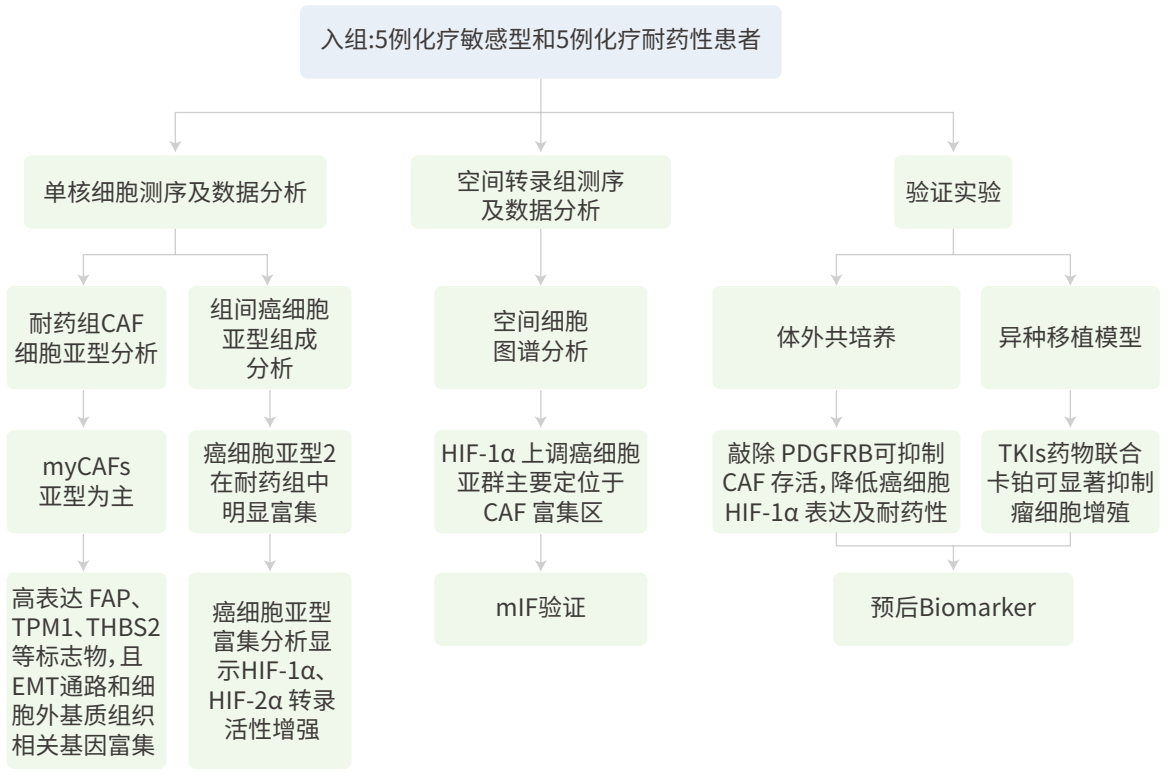
本研究展示了整合 ST 和 scRNA-seq 在分析癌症化疗耐药研究中的价值,为卵巢癌的个性化治疗策略提供了依据。

- ①首次明确 OCCC 化疗耐药肿瘤微环境：HIF-1 α 阳性癌细胞与肌成纤维细胞表型 CAFs (myCAFs) 形成特异性耐药生态位,二者共定位是耐药关键特征；
- ②阐明耐药反馈环路机制：癌细胞分泌的 PDGF 激活 CAFs,活化的 CAFs 反过来诱导癌细胞 HIF-1 α 表达,形成正向反馈放大耐药效应；
- ③发现有效治疗策略：酪氨酸激酶抑制剂瑞昔替尼可靶向抑制 CAF 的 PDGF 信号,与卡铂联合能显著增强化疗敏感性,为临床难治性 OCCC 提供新方案；
- ④建立多维度验证体系：整合单细胞测序、空间转录组、共培养实验及异种移植模型,从分子、细胞、体内水平,全面验证耐药机制。

■ 技术路线



■ 研究思路图



文献四 肝癌免疫治疗耐药机制研究

文章题目：POSTN⁺ cancer-associated fibroblasts determine the efficacy of immunotherapy in hepatocellular carcinoma

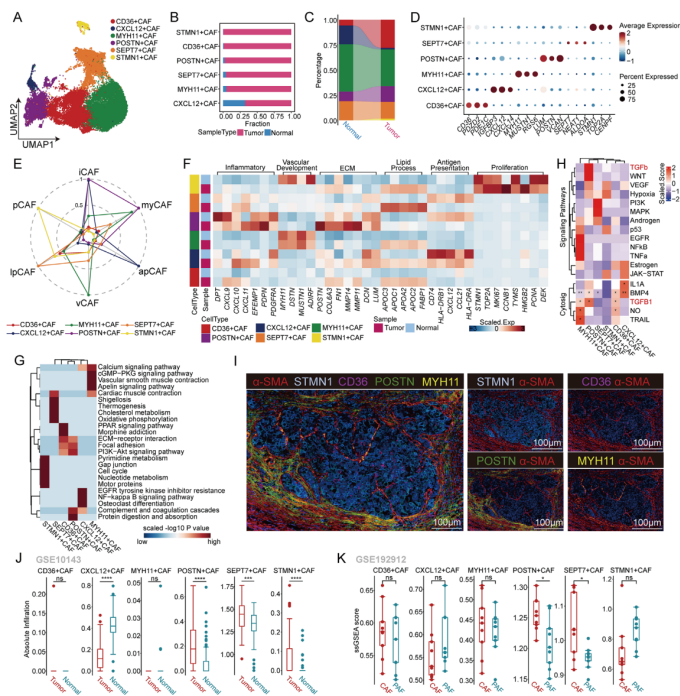
发表期刊：Journal for ImmunoTherapy of Cancer (IF: 10.6)

发表时间：2024 年 7 月

研究对象：肝癌在线数据集

核心技术：空间转录组和单细胞测序

DOI: 10.1136/jitc-2023-008721

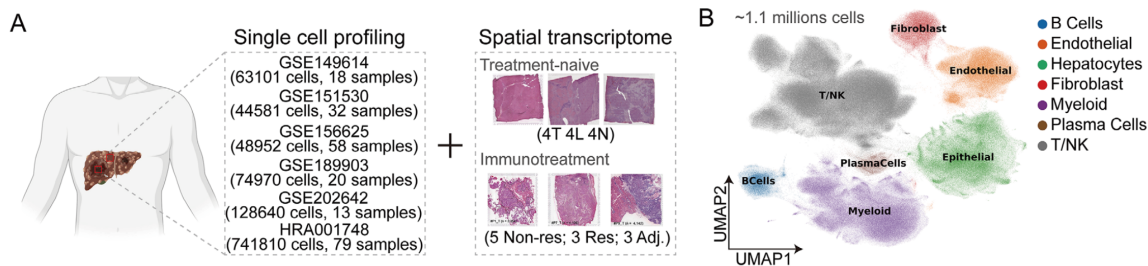


文章亮点

该研究通过整合单细胞和空间转录组分析，揭示了肝癌免疫治疗不响应的关键特征，其研究亮点主要包括以下几个方面：

- ①系统构建肝癌单细胞转录组图谱：整合 6 个数据集共 220 个样本的单细胞 RNA 测序 (scRNA-seq) 数据，生成包含近 110 万个细胞转录组的肝癌图谱，明确了 7 大主要细胞亚型及比例分布，为深入解析肿瘤微环境 (TME) 细胞互作提供了全面的基础数据；
- ②首次鉴定肝癌中 6 种 CAF 亚型并明确 POSTN⁺ CAF 的关键作用；
- ③明确 POSTN⁺ CAF 作为免疫治疗疗效预测标志物。发现 POSTN⁺ CAF 的浸润水平可有效预测肝癌患者对 PD-1/PD-L1 抑制剂的治疗响应，且 POSTN⁺ CAF 与 SPP1⁺ 巨噬细胞双高浸润患者的预后最差，为临床筛选免疫治疗获益人群提供了新靶点。

■ 技术路线



■ 研究思路图

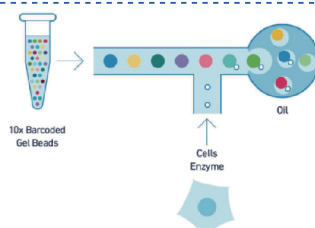


单细胞转录组测序



DNBelab C4

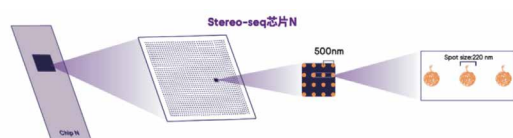
DNBelab C4 技术是基于负压的液滴微流控系统，通过引入自主专利的液滴标签技术 (Disc-seq: Droplet-indexed high throughput single-cell sequencing)，将带有标签的捕获磁珠与单个细胞或者细胞核包裹在液滴中，采用 Droplet index 的技术实现磁珠的超泊松分布，在液滴中完成细胞裂解和捕获 mRNA 或 DNA 分子及用于识别来自同一液滴磁珠的标签序列，对 cDNA 和 Droplet index 进行文库构建和测序，即可一次性获得大量细胞的基因表达或染色质开放区基因信息。



10x Chromium

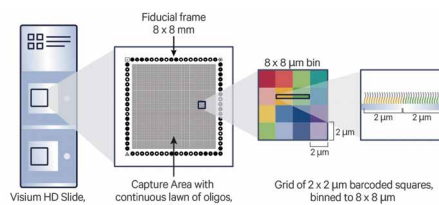
利用微珠加 barcode 标签、微流控、油滴包裹、酶反应和高通量测序等技术一次可以最多捕获 8 万个细胞，从而获得每个细胞的 3' 端的转录组信息。该技术的细胞捕获效率高，为大规模细胞图谱构建、疾病研究以及药物开发等提供了更强大的技术支撑，推动生命科学研究和临床应用的深入发展。

空间转录组测序



Stereo-seq

华大 Stereo-seq 是具有“纳米级分辨率、厘米级全景视场”的原位捕获空间全转录组测序技术，可以实现对同一样本在组织、细胞、亚细胞、分子“四尺度”同时进行空间转录组分析。该技术通过 Stereo-seq 芯片捕获组织中的 RNA，并通过空间条形码 (Coordinate ID, CID) 还原回空间位置，实现组织空间检测。在生长发育、疾病病理、脑科学、植物等多个领域有广泛应用。



10x Visium HD

10x Genomics Visium HD 空间转录组是基于完整的组织切片而进行的基因表达的无偏检测。通过探针杂交的方式获取 RNA 信息，探针释放后，与捕获区域内的寡核苷酸探针杂交，使得不同位点样本被 spatial barcode 标记。可用于人类和小鼠的石蜡包埋样本 (FFPE)、新鲜冷冻样本 (FF) 和固定冷冻组织的空间转录组检测。

● 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，共同拓展生命科学研究的更多可能。



如需肿瘤耐药性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