

• 综 述 •

空间组学技术在医学研究中的应用进展*

刘四民¹,王 晶^{1△},王振娟,刘 琳²综述,韩 乐¹审校

1. 甘肃中医药大学公共卫生学院,甘肃兰州 730000;2. 兰州大学第一医院生殖中心,甘肃兰州 730000

摘 要:空间组学技术是现代热点生物技术,其应用领域广泛,影响力也日益剧增。本文介绍了空间代谢组学技术、空间蛋白质组学技术、空间转录组学技术的概念,以及它们分别在药物靶点分析、组织空间分布和细胞空间定位上的技术特点。并进一步重点阐述了这几种空间组学技术在代谢性疾病、肿瘤疾病,和传染性疾病中的最新研究进展。面对人工智能时代,空间组学技术有望对人类研究和治疗疾病提供有力的技术支持。

关键词:空间组学技术; 代谢性疾病; 肿瘤; 传染病
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.03.020 **中图法分类号:**R319
文章编号:1673-4130(2023)03-0356-04 **文献标志码:**A

Application progress of spatial omics technology in medical research*

LIU Simin¹,WANG Jing^{1△},WANG Zhenjuan¹,LIU Lin²,HAN Le¹

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Reproductive Center of the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract:Spatial omics technology is a modern hot biotechnology, which has a wide range of applications and increasing influence. This paper introduces the concepts of spatial metabolomics, spatial proteomics and spatial transcriptomics, as well as their technical characteristics in drug target analysis, tissue spatial distribution and cell spatial localization. This paper further focuses on the latest research progress of these spatial omics technologies in metabolic diseases, tumor diseases and infectious diseases. It is expected to provide powerful support for the research and treatment of diseases in the era of artificial intelligence.

Key words:spatial omics technology; metabolic diseases; tumor; infectious diseases

空间组学技术是继单细胞测序技术之后的另一个热点生物技术,它能够弥补单细胞测序技术无法获取细胞空间分布信息的缺陷,主要包括空间代谢组、空间蛋白质组、空间转录组三个部分^[1]。其中空间代谢组学技术通过质谱成像的高分辨技术进行有效空间上的分析;空间蛋白质组学可以检测并定位细胞中复杂蛋白质以及分析它的复杂结构;空间转录组学技术对细胞的基因表达进行定量测量,同时提供细胞在组织空间的具体位置信息;空间组学技术能够分析组织中的时空分布,药物、生物组织在空间中的分布以及有效分析一些特点相同的生物体或组织,也为探测细胞异质性和细胞外基质生物学提供了新的方法^[2]。近年来空间组学技术发展迅速,在国内外的影响也越来越大,且在国内外学术论坛中也占据了一定的地位,目前该技术也被广泛应用在现代医学科技领域中。本文主要通过概述空间组学技术在代谢性疾病、肿瘤以及某些传染疾病中的应用来阐明空间组学技

术在医学方向的研究进展。

1 空间组学技术

1.1 空间代谢组学技术 空间代谢组学技术是一种新型的主要分析生物代谢物的质谱成像技术,它专注于在细胞、组织、器官和生物体的空间环境中检测和解释代谢物、脂质、药物和其他小分子^[3],且已经提供了在组织空间环境中如何调节新陈代谢的发现^[4],空间代谢组学技术能直接从生物组织中获得大量已知或未知的内源性代谢物和外源性药物等分子的结构、含量和空间分布信息。主要包括需要在真空条件下进行离子化的二次离子质谱(SIMS)、基质辅助激光解吸电离技术(MALDI)、解吸电喷雾电离技术(DESI)以及敞开式空气动力辅助离子化质谱成像技术(AFAI)等技术。中国药科大学李彬应用 MALDI 对甘草中黄酮类成分、芍药中单萜苷和没食子酰单宁类成分以及银杏叶中黄酮类和内酯类成分进行空间分析,成功揭示了组织特异性分布和累积规律,对药物

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82060829、81760835);甘肃省高等学校科学研究一般项目(2018A-052)。

△ 通信作者, E-mail:jwang_2017@hotmail.com。

的空间分析具有重大意义^[5]。此外还有研究团队提出了一种基于虚拟校准定量质谱成像(VC-QMSI)方法,准确量化紫杉醇(PTX)及其前药(PTX-R)在全身动物切片中的分布,定量绘制药物在全身和组织微区的吸收、分布、代谢和排泄(ADME)^[6],从而可以评价抗癌药物的肿瘤靶向效率,以预测药物疗效和安全性,并为药物处置和作用 and 耐药机制提供新的见解。随着现代科技的进步,传统的分析方法已无法满足学者们的追求,而空间代谢组学技术的免标记、时间短、耗费低;对靶标(已知)和非靶标(未知)分子同时分析;能提供组织切片中多种分子结构信息和空间分布信息等特点,使其有望成为人工智能时代下分析生物体组织代谢、药物作用靶点、植物细胞等组织的空间分布的主要技术,在揭示的代谢在健康和疾病中的作用方面意义重大^[7-8]。

1.2 空间蛋白质组学技术 空间蛋白质组学技术是一种可以在不丢失空间位置的情况下检测数十种蛋白质的组学技术,用于监测细胞和组织中的蛋白质定位的方法中最突出的是成像方法。基于成像的空间蛋白质组学技术可以在亚细胞分辨率下为单个细胞提供富有成效的新表型状态读数,这可能有助于揭示非遗传细胞异质性在肿瘤发生和耐药性中的作用^[9]。目前大约 50% 的人类蛋白质组的功能和定位尚未得到详细表征,仅根据蛋白质的结构或序列特征或通过其他物种的推断进行注释。因此,捕捉空间蛋白质组——即蛋白质的定位及其在亚细胞水平上的动态——对于全面了解细胞生物学至关重要^[10]。此外,LUNDBERG 等^[11]提出的贝叶斯混合建模方法使蛋白质在亚细胞位置上具有概率分布,贝叶斯计算使用期望最大化算法执行。该方法允许蛋白质组范围内的不确定性量化,且计算框架很灵活,可以分析许多不同的系统,因此也揭示了空间蛋白质组学新的建模机会。哺乳动物细胞被组织成不同的隔室,这些隔室不仅提供了专门的局部环境还允许同时进行不同的、不相容的生物过程。而空间蛋白质组学技术则以这些亚细胞位置为目标,以空间定位的方式揭示了生物体蛋白质的复杂结构。人类蛋白质图谱(HPA)提供的大规模空间蛋白质组学数据集有望与使用转录组学和定量蛋白质组学方法的其他正在进行的和未来的工作相结合,对研究人类疾病有着重要作用^[12-13]。

1.3 空间转录组学技术 空间转录组学技术是一种捕获组织转录物空间结构的转录组学技术,目前已经成为直接在组织中捕获和定位条形码 RNA 的关键技术^[14]。以单细胞为基础,以 RNA 测序方式进行定位研究其生物学功能的一种基于图像的技术。危莹和上官钰等^[15-16]在汇总了国内外学者发现的测序方法

后,将空间转录组学技术分成了基于原位杂交,基于高通量测序,基于原位测序,基于活细胞标记这四类,并发现其在肿瘤组织空间异质性的探究有着重要作用,对人类对肿瘤的治疗以及防治有着极大的指导意义。此外利用空间转录组测序(GaST-seq),一种易于采用的微尺度空间转录组学工作流程,来研究植物组织小区域的表达图谱。大量空间实验也证实了 GaST-seq 方法在识别植物器官的表达差异方面的高灵敏^[17]。而传统动物转录组的研究主要是在器官或者组织水平上进行转录组测序,忽略了单个细胞在遗传方面的特殊性,单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)也能够单个细胞水平上揭示细胞内整体水平的基因表达状态和基因结构信息,帮助理解其基因型和表型之间的相互关系^[18-19],因此对疾病的研究及治疗意义重大。

2 空间组学技术在医学研究中的应用

2.1 代谢性疾病的应用 糖尿病肾病是糖尿病最重要的并发症之一,在我国其发病率目前也处于一个上升趋势,为了有效控制糖尿病肾病的发展,找寻新的研究技术尤为重要。基于气流辅助解吸电喷雾电离(AFADESI)和基质辅助激光解吸电离(MALDI)是一种集成质谱成像(MSI)的空间分辨代谢组学方法,可以用来研究组织特异性代谢改变来揭示糖尿病患者空间组织位置代谢物的变化^[20],通过高化学特异性和高空间分辨率可对代谢物空间位置独特分布模式进行可视化,突出了 AFADESI 和 MALDI 整合基于 MSI 的代谢组学方法在代谢性肾脏疾病中的应用潜力^[21],为防治糖尿病肾病提供了重要的条件。

生物钟,即昼夜节律,其在一定程度上控制着健康和疾病,不规律的昼夜节律是引发一些代谢性疾病的罪魁祸首,时空昼夜代谢组学阐明了人们昼夜行为和生理学背后的一些机制,利用其发现新的生物标志物、更好地预测生理时间以及为个性化医疗开发新见解^[22]。

2.2 肿瘤方面的应用 恶性肿瘤目前已成为一个世界性公共卫生问题威胁着人们的生命和健康。世界卫生组织国际癌症研究机构发布了最新癌症数据,2020 年全球新增癌症病例 1 930 万例,因肿瘤死亡病例为 996 万例,其中中国 300 万例,占总人数的 30%,位居全球第一^[23],因此发现新的肿瘤研究及防治技术极为重要。空间组学技术提出了将空间生态学原理转移到癌症生物学中的空间数据解释,到目前为止,空间组学也进入了空间癌症研究的黄金时代^[24]。有学者提出了一种空间分辨代谢组学方法,用于使用环境质谱成像高通量发现肿瘤相关代谢物和酶改变,在异质食管癌组织中有效地发现和可视化了与肿瘤代

谢相关的代谢途径相关代谢物和代谢酶^[25],而空间分辨酶和相应代谢物信息的整合也提高了临床工作者对肿瘤代谢的理解。

结直肠癌(CRC)等实体瘤的发展和进展会受到免疫系统的影响,有研究提出了一种多模式方法来解决骨髓和 T 细胞在 CRC 肿瘤时间中的分布,将基于数字图像的分析(包括细胞密度、细胞间距离和空间重叠)与基因表达谱相结合,将肿瘤空间特征与肿瘤浸润免疫细胞的生物学功能联系起来进行研究的方法^[26]。通过 GeoMX 数字空间分析器对 35 例三期结肠癌患者进行分析,发现了混合效应机器学习(MEML)方法在结肠转移预测方面有优于固定效应和广义线性方法的批次内性能,当 MEML 方法与广义线性建模相结合时,可能会通过提取关键的复杂相互作用来更清晰地传达临床研究中重要的空间疾病关联^[27]。骨髓生态位是由调节成人造血的多个基质成分网络组成的空间环境,利用代谢组学技术使用全基因 RNA 测序来了解骨髓的细胞成分,并通过实验,确定了八个不同的功能簇,使用成熟的急性髓性白血病患者来源的异种移植瘤(AML-PDX)模型检查了在急性髓系白血病(AML)发生过程中影响这些成分的变化,并且通过使用基于邻近的分子方法,确定了间充质区室中早期疾病发作失调的基因^[28]。

2.3 传染性疾病方向 传染病是困惑人类的一类疾病,其广泛,通常发生在一个或者多个的局部炎症特征,新陈代谢反映了多个分子和细胞网络之间本质上复杂的相互作用。这些动态网络是炎症反应、组织退化和再生等基本生物学功能的基础。可通过质谱成像(MSI)等多模态无标记分子成像技术与空间分辨的高度多路复用蛋白质和转录组图谱相结合共同用于了解传染病的进展和描绘炎症微环境;以肉芽肿性炎症为例并展开了研究。空间分辨的免疫代谢提高了检验人员对微生物感染核心的不同免疫谱系和不同群体的认识,它可以帮助描述重要感染的发病机制^[29]。

2019 年,由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的呼吸系统疾病新型冠状病毒感染(COVID-19)被报道,随后疫情在世界上各个国家和地区暴发且迅速流行。COVID-19 的传染性强、病死率高,为有效控制疫情的发展,新冠病毒的检测至关重要,国内外各研究团队及机构已研发出各种检测新冠病毒的有效手段和仪器设备^[30-31]。人们开发了一种大规模宿主和病毒分析的鸟枪元转录组学平台(total-RNA-seq)^[32],将特定宿主反应和基因表达扰动与 SARS-CoV-2 感染联系起来,以及患者的血管紧张素转化酶(ACE)途径相关的临床数据的发现联系起来,使用空

间转录组学来绘制来自 COVID-19 患者尸检的 SARS-CoV-2 感染肺部的血管紧张素转换酶(ACE)活性表达图。此外还通过比较 COVID-19 急性肾损伤(AKI)与败血症-AKI(S-AKI),分析了尸检肾脏的形态和转录组学和蛋白质组学特征。在空间结构分析中指出的与抗原呈递细胞非常接近的小管间质中的巨噬细胞显性细胞表型和显著的 T 细胞反应,从而描述了肾小管上皮细胞的代谢重编程^[33],对此类呼吸传染性疾病的研究具有重要作用。

3 总结及展望

从二维到三维,人类在医学发展方面日益强大,走在世界最前沿的空间组学技术,在防治人类疾病,以及药物高水平分析方面具有重要作用,让人们从传统二维结构跳跃到三维空间去研究分析药物异质性分布、亚细胞定位、以及复杂蛋白质的结构。细胞是生命最基本的单位,以细胞为基础,利用空间组学技术从不同层次去研究,可以更加轻便的解决二维结构上无法突破的层次。

在现代化人工智能时代,人工智能与空间组学相依相符,可以更好地去剖析生物体组织和探究药物,帮助人类摆脱癌症、新冠肺炎等疑难杂症,有望为人类预防疾病起到空前重要的作用。

参考文献

- [1] LIU Y, YANG M, DENG Y, et al. High-spatial-resolution multi-omics sequencing via deterministic barcoding in tissue[J]. Cell, 2020, 183(6): 1665-1681.
- [2] BINGHAM G C, LEE F, NABA A, et al. Spatial-omics: Novel approaches to probe cell heterogeneity and extracellular matrix biology[J]. Matrix Biol, 2020, 91-92: 152-166.
- [3] HE J, SUN C, LI T, et al. A sensitive and wide coverage ambient mass spectrometry imaging method for functional metabolites based molecular histology [J]. Adv Sci (Weinh), 2018, 5(11): 1800250.
- [4] ALEXANDROV T. Spatial metabolomics and imaging mass spectrometry in the age of artificial intelligence[J]. Annu Rev Biomed Data Sci, 2020, 3: 61-87.
- [5] 李彬. 质谱成像技术在药用植物空间代谢组学研究中的应用[C]. 2018 年中国质谱学术大会(CMSC 2018)论文集, 2018: 239.
- [6] ZHANG J, DU Q, SONG X, et al. Evaluation of the tumor-targeting efficiency and intratumor heterogeneity of anticancer drugs using quantitative mass spectrometry imaging[J]. Theranostics, 2020, 10(6): 2621-2630.
- [7] 殷志斌, 黄文洁, 伍欣宙, 等. 空间分辨代谢组学进展和挑战[J]. 生物技术通报, 2021, 37(1): 32-51.
- [8] 王希, 汤冬娥, 蔡晚霞, 等. 空间代谢组学研究进展[J]. 临

- 床医学工程, 2021, 28(S1): 36-40.
- [9] GNANN C, CESNIK A J, LUNDBERG E. Illuminating non-genetic cellular heterogeneity with imaging-based spatial proteomics[J]. Trends Cancer, 2021, 7(4): 278-282.
- [10] THUL P J, ÅKESSON L, WIKING M, et al. A subcellular map of the human proteome[J]. Science, 2017, 356(6340): eaal3321.
- [11] LUNDBERG E, BORNER G H H. Spatial proteomics: a powerful discovery tool for cell biology[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(5): 285-302.
- [12] PANKOW S, MARTINEZ-BARTOLOME S, BAMBERGER C, et al. Understanding molecular mechanisms of disease through spatial proteomics [J]. Curr Opin Chem Biol, 2019, 48: 19-25.
- [13] VICKOVIC S, LOTSTEDT B, KLUGHAMMER J, et al. SM-Omics is an automated platform for high-throughput spatial multi-omics[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 795.
- [14] DIGRE A, LINDSKOG C. The human protein atlas-spatial localization of the human proteome in health and disease[J]. Protein Sci, 2021, 30(1): 218-233.
- [15] 危莹, 张小丹, 胡苗苗, 等. 空间转录组技术研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2021, 49(3): 561-571.
- [16] 上官钰, 汤冬娥, 蔡晚霞, 等. 空间转录组学研究进展[J]. 临床医学工程, 2021, 28(S1): 33-35.
- [17] GIOLAI M, VERWEIJ W, LISTER A, et al. Spatially resolved transcriptomics reveals plant host responses to pathogens[J]. Plant Methods, 2019, 15: 114.
- [18] TEVES J M, WON K J. Mapping cellular coordinates through advances in spatial transcriptomics technology [J]. Mol Cells, 2020, 43(7): 591-599.
- [19] RAO A, BARKLEY D, FRANCA G S, et al. Exploring tissue architecture using spatial transcriptomics[J]. Nature, 2021, 596(7871): 211-220.
- [20] HUO M, WANG Z, FU W, et al. Spatially resolved metabolomics based on air-flow-assisted desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging reveals region-specific metabolic alterations in diabetic encephalopathy[J]. J Proteome Res, 2021, 20(7): 3567-3579.
- [21] WANG Z, FU W, HUO M, et al. Spatial-resolved metabolomics reveals tissue-specific metabolic reprogramming in diabetic nephropathy by using mass spectrometry imaging[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(11): 3665-3677.
- [22] DYAR K A, ECKEL-MAHAN K L. Circadian metabolomics in time and space[J]. Front Neurosci, 2017, 11: 369.
- [23] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-3.
- [24] WU Y, CHENG Y, WANG X, et al. Spatial omics: Navigating to the golden era of cancer research[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(1): e696.
- [25] SUN C, LI T, SONG X, et al. Spatially resolved metabolomics to discover tumor-associated metabolic alterations [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(1): 52-57.
- [26] ZWING N, FAILMEZGER H, OOI C H, et al. Analysis of spatial organization of suppressive myeloid cells and effector t cells in colorectal cancer-a potential tool for discovering prognostic biomarkers in clinical research[J]. Front Immunol, 2020, 11: 550250.
- [27] LEVY J J, BOBAK C A, NASIR-MOIN M, et al. Mixed effects machine learning models for colon cancer metastasis prediction using spatially localized immuno-oncology markers[J]. Pac Symp Biocomput, 2022, 27: 175-186.
- [28] PASSARO D, GARCIA-ALBORNOZ M, DIANA G, et al. Integrated OMICs unveil the bone-marrow microenvironment in human leukemia[J]. Cell Rep, 2021, 35(6): 109119.
- [29] TANS R, DEY S, DEY N S, et al. Spatially resolved immunometabolism to understand infectious disease progression[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 709728.
- [30] 温亚亚, 宋丽, 汪巧菊, 等. 新冠肺炎疫苗的研究现状及面临的挑战[J]. 生物技术通报, 2022, 387(7): 136-145.
- [31] 余静怡, 余方友. 新冠病毒实验室常见检测方法[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(4): 635-640.
- [32] BUTLER D, MOZSARY C, MEYDAN C, et al. Shotgun transcriptome, spatial omics, and isothermal profiling of SARS-CoV-2 infection reveals unique host responses, viral diversification, and drug interactions [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1660.
- [33] ALEXANDER M P, MANGALAPARTHI K K, MADUGUNDU A K, et al. Acute kidney injury in severe COVID-19 has similarities to sepsis-associated kidney injury: a multi-omics study [J]. Mayo Clin Proc, 2021, 96(10): 2561-2575.

(收稿日期: 2022-03-21 修回日期: 2022-07-20)