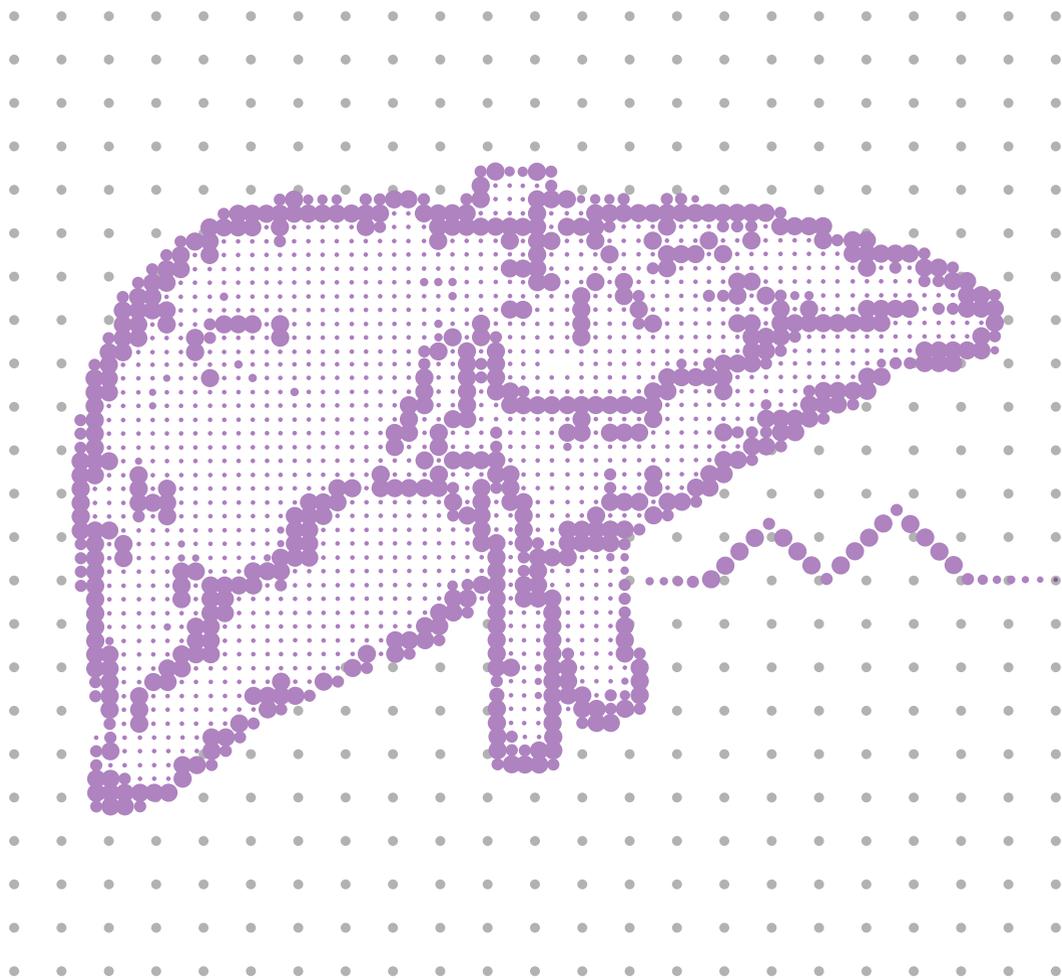


# 时空技术革新疾病研究

Stereo-seq 精准时空解析，开启疾病洞察新篇章



# CONTENTS | 目录

前言	2
----	---

## 应用案例

### 恶性肿瘤

01. 黑色素瘤生长转移的细胞层次群体差异	4
02. 三级淋巴结构在结直肠癌肝转移中的抗肿瘤作用	5
03. 宫颈鳞状细胞癌的肿瘤内异质性及其与肿瘤免疫微环境的相互作用	6
04. 人类肝癌浸润区的微环境特征	7
05. 肝癌中癌 - 胚邻域的存在与肿瘤复发和免疫应答相关	8
06. 宫颈鳞状细胞癌免疫微环境	9
07. 新辅助化疗重塑直肠癌肿瘤微环境及潜在治疗机制研究	10

### 非癌疾病

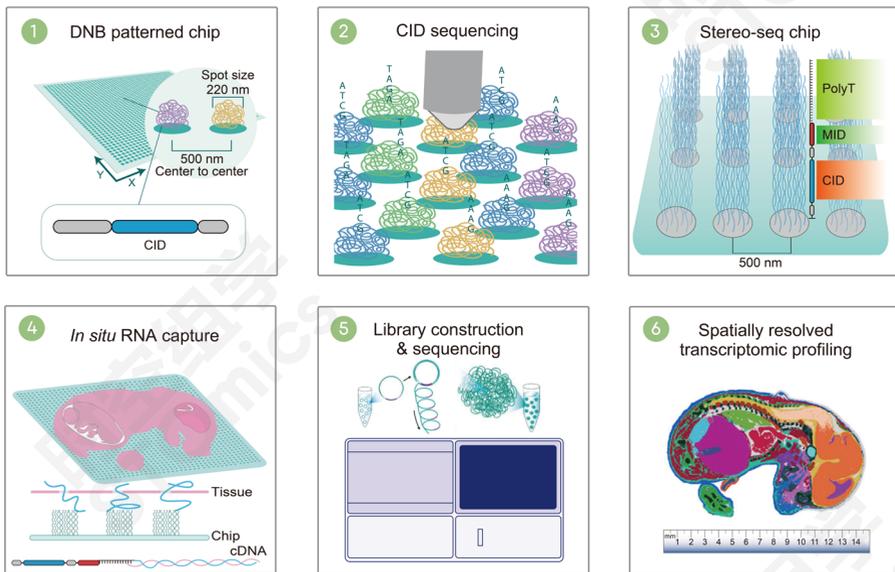
08. 全球首个灵长类糖尿病和肥胖的下丘脑细胞图谱	11
09. 特发性多中心 Castleman 病的细胞和分子机制	12
10. mtDNA 在母系遗传过程中的筛选机制	13
11. 全球首个食蟹猴大脑的时空单细胞图谱	14
12. 由免疫特征滋养层细胞调控的着床期间滋养层入侵	15
13. 肺部单细胞时空分析显示 <i>Slamf9</i> <sup>+</sup> 巨噬细胞新亚群的特征	16
14. 肺泡树突状细胞 - T 细胞免疫中枢防御肺部感染	17
15. 肾上腺髓质素在胎盘发育和早发型子痫前期中的作用	18

再生医学	19
16. 全球首个蝾螈端脑发育及再生的时空单细胞转录组图谱	19
17. 小鼠肝脏稳态和再生的时空图谱	20
18. 小鼠胆汁淤积损伤与再生机制	21
19. 小鼠胎肝发育中造血干细胞和多能祖细胞扩增的基本功能单元	22
20. 建立全新胰岛移植策略	23
时空组学产品矩阵	24
发文列表	25

# 前言

随着技术的飞速发展，科研人员对疾病的探索逐渐从宏观层面深入到微观世界，从组织、细胞乃至分子层面揭示疾病的本质。近年来，空间转录组技术的崛起，特别是时空组学技术 Stereo-seq 的出现，为疾病研究开辟了新的道路，带来了前所未有的机遇。

时空组学技术 Stereo-seq，基于 DNA 纳米球（DNA Nano Ball, DNB）开发，是具有高通量、超高分辨率、大视场的原位全景式技术，可以实现同一样本在组织、细胞、亚细胞、分子“四尺度”同时进行空间转录组分析。该技术通过时空芯片捕获组织中的 mRNA，并通过时空条形码（Coordinate ID, CID）还原回空间位置，实现组织中基因空间表达检测，为深入地了解细胞的基因表达及形态与局部环境之间的关系建立强大的研究基础。这一技术不仅揭示了组织中的细胞异质性、细胞间相互作用以及病理特征的空间分布，还为研究复杂疾病的机制、寻找新的疾病标志物以及开发精准治疗策略提供了强有力的支持。



时空组学技术 Stereo-seq 技术原理

在疾病研究领域，Stereo-seq 技术已经展现出了巨大的潜力。通过该技术，科研人员能够深入探究肿瘤微环境中的细胞相互作用，揭示肿瘤细胞与周围基质、免疫细胞的复杂关系，为理解肿瘤进展和耐药机制提供了新的视角。此外，Stereo-seq 技术还被广泛应用于神经退行性疾病、免疫相关疾病等多种复杂疾病的研究中，为揭示这些疾病的发病机制、寻找有效的治疗靶点提供了重要的线索。

未来，随着 Stereo-seq 技术的不断发展和完善，其在疾病研究领域的应用将更加广泛和深入。我们期待通过这一技术，能够进一步揭示疾病的发病机制，发现更多的疾病相关基因和通路，为疾病的预防、诊断和治疗提供更加精准和全面的信息。

本应用手册旨在介绍时空组学技术 Stereo-seq 在疾病领域的应用进展和前景，为科研人员提供有价值的参考和启示，以下是 Stereo-seq 在疾病领域的部分经典应用案例。

# 案例介绍

## 01. 黑色素瘤生长转移的细胞层次群体差异

IF: 50.5

文章题目: A cellular hierarchy in melanoma uncouples growth and metastasis

发表期刊: *Nature*

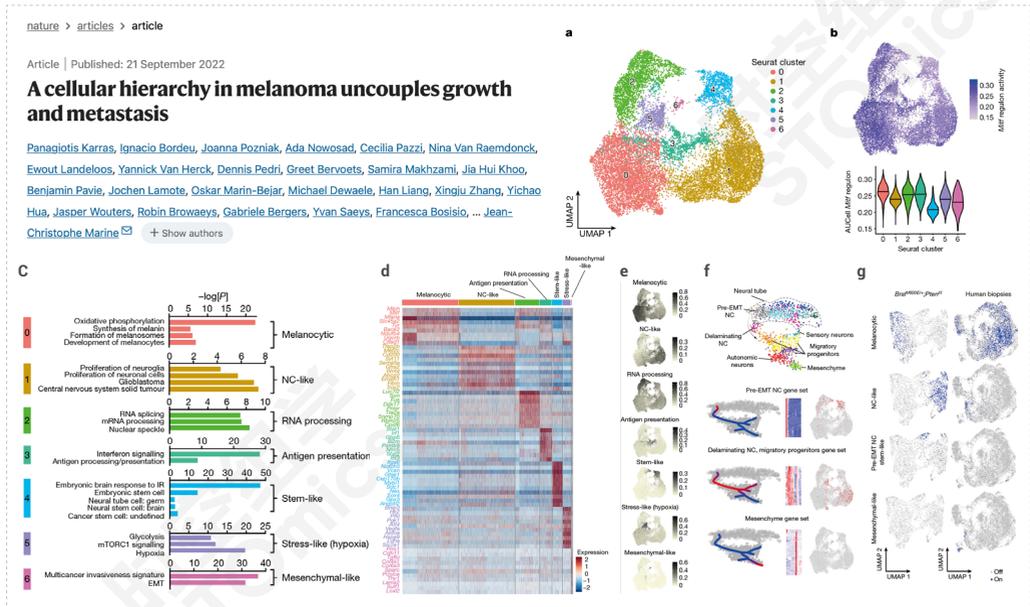
研究单位: 比利时鲁汶 VIB 癌症生物学中心、华大生命科学研究院等

发表时间: 2022 年 9 月

研究技术: Stereo-seq、scRNA-seq、谱系追踪技术

样本类型: 小鼠黑色素瘤移植模型 (携带 *Tyr::Nras<sup>Q61K</sup>* 等位基因和 *Cdkn2a* 缺失)

DOI: 10.1038/s41586-022-05242-7



### 研究亮点:

- ① 利用小鼠遗传学、单细胞转录组和时空组学技术 Stereo-seq，同时结合谱系追踪技术和定量模型，提供了肿瘤生长的分层模型的证据，反映了胚胎神经嵴的细胞命运和分化背后的细胞和分子逻辑。
- ② 利用包括 Stereo-seq 等在内的 scRNA-seq、空间转录组测序联合分析方法，在黑色素瘤中鉴定出一群数量有限但能有效支持肿瘤生长的致瘤细胞群，为开发黑色素瘤的早期检测以及制定治疗措施提供帮助。
- ③ 利用 Stereo-seq 技术，证实了 pre-EMT-NC 茎样状态与到最近血管的距离之间呈显著负相关，以及应激样（缺氧）细胞状态与血管之间呈正相关。
- ④ 提供了黑色素瘤细胞状态多样性和轨迹的时空图谱，并表明支持这些细胞生长和转移的能力是通过构建不同的细胞池来实现的。



扫码查看文章解读

## 02. 三级淋巴结构在结直肠癌肝转移中的抗肿瘤作用

IF: 48.8

文章题目: CCL19-producing fibroblasts promote tertiary lymphoid structure formation enhancing anti-tumor IgG response in colorectal cancer liver metastasis

发表期刊: *Cancer Cell*

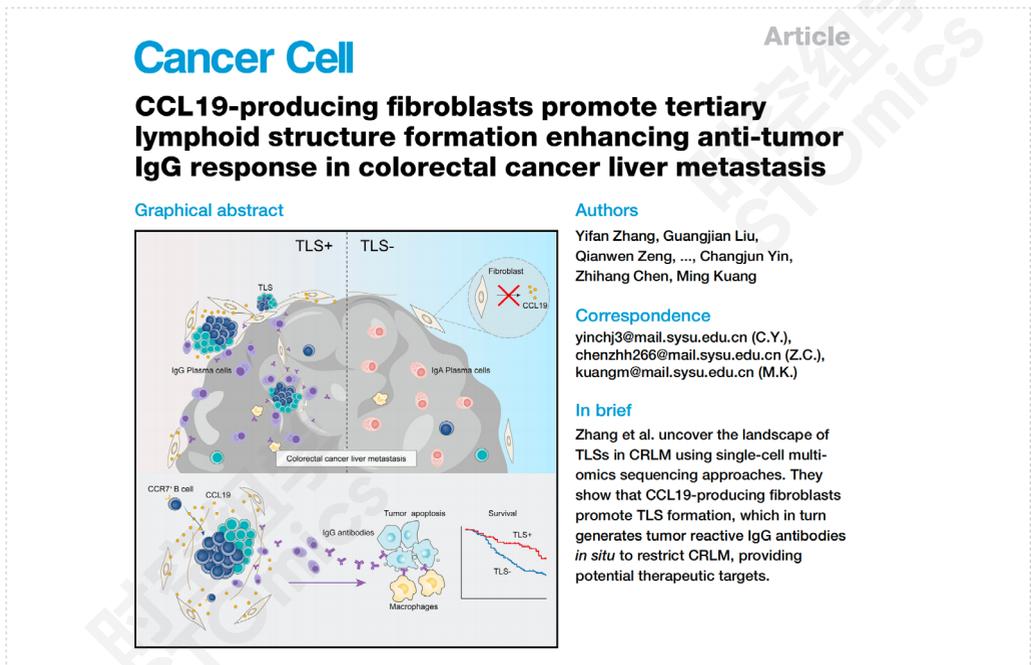
研究单位: 中山大学附属第一医院、中山大学附属第六医院等

发表时间: 2024年8月

研究技术: Stereo-seq、scRNA-seq

样本类型: 结直肠癌肝转移 (CRLM) 肿瘤和瘤旁肝脏组织

DOI: 10.1016/j.ccell.2024.07.006



## 研究亮点:

- ① 研究发现产生 *CCL19* 的成纤维细胞能够促进三级淋巴结构 (TLS) 的形成, 这在结直肠癌肝转移 (CRLM) 中是一个新发现。
- ② 研究揭示了 TLS 与增强的局部抗肿瘤 IgG 反应之间的关联, 这对理解肿瘤免疫反应有重要意义。
- ③ 通过 scRNA-seq 和时空组学技术 Stereo-seq, 构建了 TLS 在 CRLM 中分布和功能的详细图谱, 发现了 *CCL19*<sup>+</sup> 成纤维细胞和 TLS 形成的机制。
- ④ 研究从 TLS 相关的浆细胞中生成了单克隆抗体, 并在人源化小鼠模型中证明了其抗肿瘤活性, 为 CRLM 提供了潜在的治疗靶点。



扫码查看文章解读

### 03. 宫颈鳞状细胞癌的肿瘤内异质性及其与肿瘤免疫微环境的相互作用

IF: 31.7

文章题目: Multiomic analysis of cervical squamous cell carcinoma identifies cellular ecosystems with biological and clinical relevance

发表期刊: *Nature Genetics*

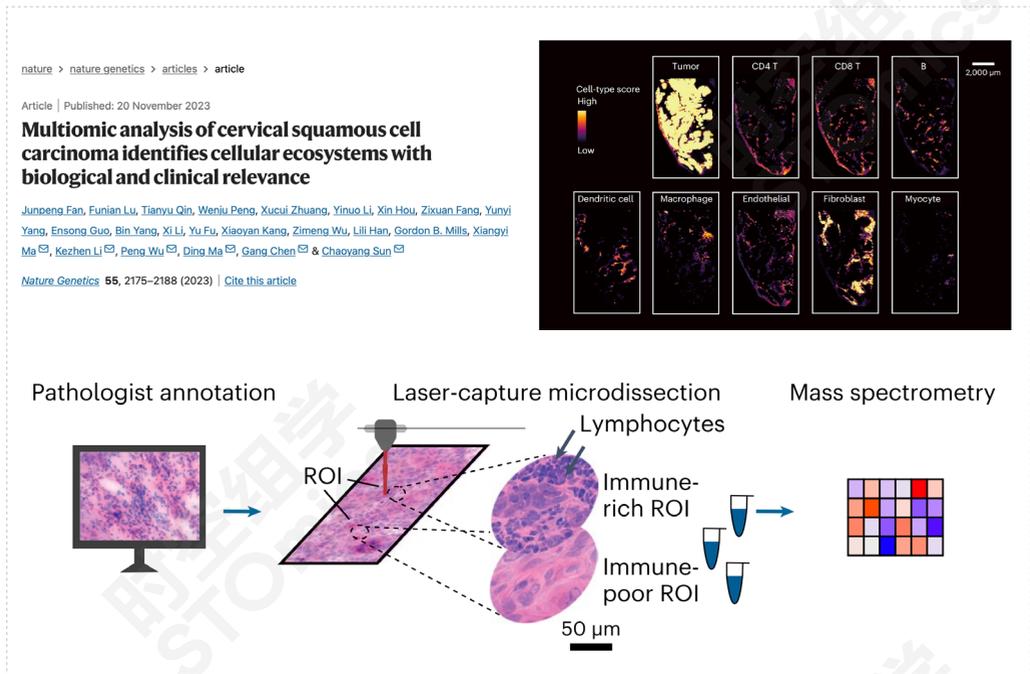
研究单位: 华中科技大学同济医学院附属同济医院等

发表时间: 2023 年 11 月

研究技术: scRNA-seq、Stereo-seq、空间蛋白质组学、激光捕获显微切割、多组学分析

样本类型: 治疗前肿瘤组织样本、健康捐赠者宫颈样本、外周血单核细胞 (PBMCs)

DOI: 10.1038/s41588-023-01570-0



#### 研究亮点:

- ① 通过整合单细胞 RNA 测序技术 scRNA-seq、时空组学技术 Stereo-seq 和空间蛋白质组学数据, 揭示了宫颈鳞状细胞癌 (CSCC) 的肿瘤内异质性和细胞生态系统。
- ② 发现上皮细胞和免疫细胞之间的相互作用, 定义了多种元程序特征 (Meta-Program, MP), 揭示了 MP6 和 MP7 状态的肿瘤细胞与免疫微环境之间的双向联系。
- ③ 提出了 MP6/7 评分作为预测免疫治疗反应的新指标, 为临床治疗提供了可能的生物标志物。



扫码查看文章解读

## 04. 人类肝癌浸润区的微环境特征

IF: 28.1

**文章题目:** An invasive zone in human liver cancer identified by Stereo-seq promotes hepatocyte-tumor cell crosstalk, local immunosuppression and tumor progression

**发表期刊:** *Cell Research*

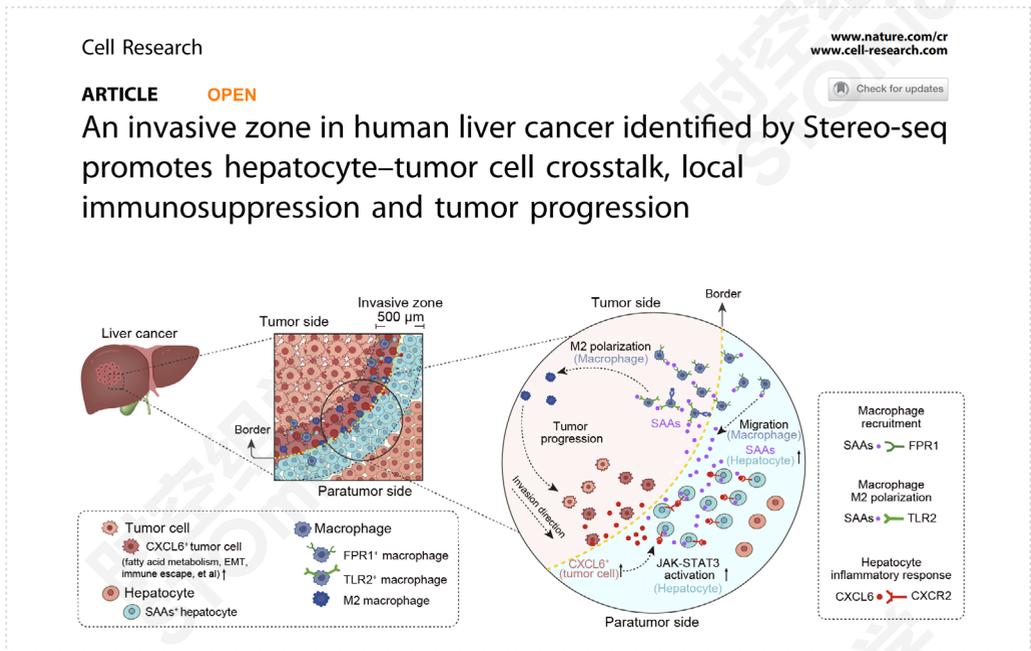
**研究单位:** 中·华精准医学中心、深圳华大生命科学研究院、西南华大生命科学研究院、杭州华大生命科学研究院、复旦大学附属中山医院等

**发表时间:** 2023年6月

**研究技术:** Stereo-seq、scRNA-seq (DNBelab C4)

**样本类型:** Stereo-seq: 21例病理诊断为原发性肝癌的患者样本 (6例HCC, 15例ICC)  
scRNA-seq: 5例原发性肝癌患者样本 (1例HCC, 4例ICC)

**DOI:** 10.1038/s41422-023-00831-1



### 研究亮点:

- ① 基于时空组学技术 Stereo-seq 和 scRNA-seq, 揭示了人类肝癌肿瘤侵袭前沿特征, 为开发肝癌和其他实体肿瘤的新治疗策略铺平了道路。
- ② 利用 Stereo-seq 精准定义了侵袭边界的肿瘤 - 正常各 250 μm 区域是最为活跃的区域, 即肿瘤“侵袭前沿区”。
- ③ 系统地揭示了肝癌侵袭前沿肿瘤细胞 - 干细胞 - 巨噬细胞三者相互作用构建的免疫抑制微环境。
- ④ 前沿区损伤肝细胞特征与肝癌患者不良预后显著相关, 可作为潜在的预后标记物。



扫码查看文章解读

## 05. 肝癌中癌 - 胚邻域的存在与肿瘤复发和免疫应答相关

IF: 23.5

文章题目: Presence of onco-fetal neighborhoods in hepatocellular carcinoma is associated with relapse and response to immunotherapy

发表期刊: *Nature Cancer*

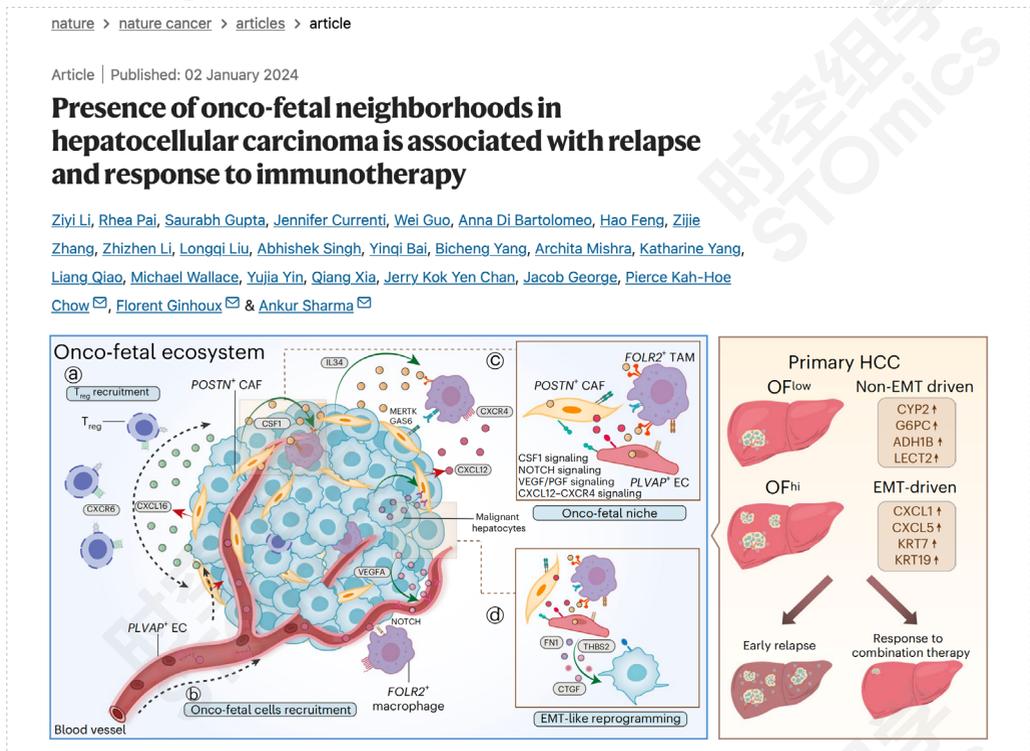
研究单位: 上海市免疫学研究所、澳大利亚科廷大学、新加坡国家癌症中心、华大生命科学研究院等

发表时间: 2024 年 1 月

研究技术: Stereo-seq、scRNA-seq、bulk RNA-seq、RNAscope、cosMx、流式细胞术等

样本类型: 肝癌患者的癌和癌旁样本、胎儿肝脏样本、复发肿瘤样本

DOI: 10.1038/s43018-023-00672-2



研究亮点:

- ① 使用时空组学技术 Stereo-seq，并结合 scRNA-seq 和 bulk RNA-seq，系统地描绘了肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAF) 图谱及胎肝成纤维细胞图谱。
- ② 首次鉴定出了一群参与 HCC “癌 - 胚” 重编程 (onco-fetal reprogramming) 过程的重要细胞类群 *POSTN*<sup>+</sup> CAF，并证明了 *POSTN*<sup>+</sup> CAF、*FOLR2*<sup>+</sup> TAM 和 *PLVAP*<sup>+</sup> EC 这三群 “癌 - 胚” 细胞的空间共定位关系，揭示了 “癌 - 胚” 重编程过程对 HCC 患者术后复发及治疗耐药的影响，为 HCC 的分层诊疗及开发新的免疫治疗策略提供了重要的分子靶点。



扫码查看文章解读

## 06. 宫颈鳞状细胞癌免疫微环境

IF: 14.3

文章题目: Single-nucleus RNA sequencing and spatial transcriptomics reveal the immunological microenvironment of cervical squamous cell carcinoma

发表期刊: *Advanced Science*

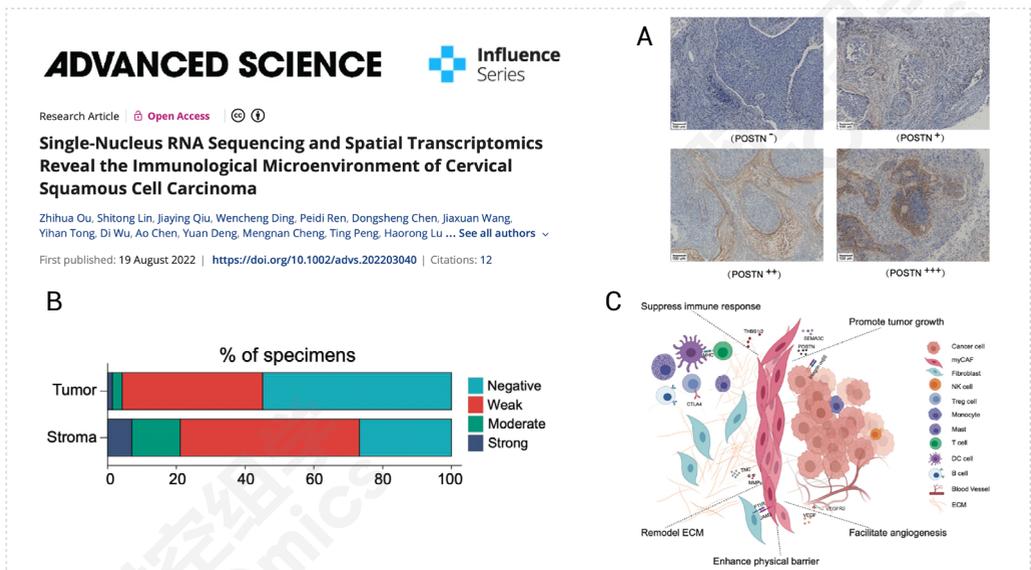
研究单位: 深圳华大生命科学研究院、华中科技大学医学院附属同济医院、重庆西南医院等

发表时间: 2022年8月

研究技术: snRNA-seq、Stereo-seq、mIF

样本类型: snRNA-seq: 5例宫颈癌组织; Stereo-seq: 14例宫颈癌组织 + 3例非癌患者的宫颈组织

DOI: 10.1002/advs.202203040



## 研究亮点:

- ① 使用单细胞核 RNA 测序技术 snRNA-seq 和时空组学技术 Stereo-seq 揭示了宫颈鳞状细胞癌 (CSCC) 的免疫微环境。在 CSCC 的肿瘤和炎症区域中,除了 *LGALS9* 和 *IDO1* 之外,大多数免疫抑制基因的表达水平与非癌细胞样本中的水平没有显著差异。
- ② 在代谢活跃的肿瘤区域中,观察到  $CD56^+$  NK 细胞和未成熟树突状细胞的富集信号;在代谢低下的肿瘤区域中,观察到更多的嗜酸性粒细胞、未成熟 B 细胞和 Tregs 细胞。
- ③ 发现一群促肿瘤发生的癌相关肌成纤维细胞 (myCAFs), 这些细胞可能通过抑制淋巴细胞浸润和重塑肿瘤细胞外基质来支持肿瘤的生长和转移。
- ④ 晚期 CSCC 患者中 myCAFs 含量与患者更低的生存率、免疫治疗抵抗有关,后续免疫组织化学和多重免疫荧光染色验证了 myCAFs 的空间分布和潜在功能。



扫码查看文章解读

## 07. 新辅助化疗重塑直肠癌肿瘤微环境及潜在治疗机制研究

IF: 11.7

文章题目: Cancer-associated fibroblasts undergoing neoadjuvant chemotherapy suppress rectal cancer revealed by single-cell and spatial transcriptomics

发表期刊: *Cell Reports Medicine*

研究单位: 中山大学第六附属医院、华大生命科学研究院、华南理工大学等

发表时间: 2023 年 10 月

研究技术: Stereo-seq、scRNA-seq

样本类型: 29 例直肠癌患者 (在新辅助化疗前后分别进行取样)

DOI: 10.1016/j.xcrn.2023.101231

**Cell Reports  
Medicine**

Article

### Cancer-associated fibroblasts undergoing neoadjuvant chemotherapy suppress rectal cancer revealed by single-cell and spatial transcriptomics

**Graphical abstract**

**Authors**  
Pengfei Qin, Huaxian Chen, Yuhang Wang, ..., Jufang Wang, Shiping Liu, Hongcheng Lin

**Correspondence**  
rendl@mail.sysu.edu.cn (D.R.), wuliang@genomics.cn (L.W.), jufwang@scut.edu.cn (J.W.), liushiping@genomics.cn (S.L.), lhcheng@mail.sysu.edu.cn (H.L.)

**In brief**  
Qin et al. analyze cellular dynamics in 29 patients with rectal cancer who are sampled pairwise before and after neoadjuvant chemotherapy through single-cell and spatial transcriptome sequencing, revealing that the remodeled cancer-associated fibroblasts activate immunity and suppress tumor progression.

### 研究亮点:

- ① 研究利用单细胞 RNA 测序技术 scRNA-seq 和时空组学技术 Stereo-seq, 揭示了新辅助化疗 (NAC) 如何显著改变直肠癌相关成纤维细胞 (CAFs) 群体, 这些改变与治疗效果密切相关。
- ② 研究发现, NAC 治疗后 CAFs 的不同亚群发生了显著变化, 特别是 CAF\_PI16、CAF\_SLIT2 和 CAF\_ADAM28 亚群在治疗反应良好的患者中显著增加。
- ③ 研究展示了 CAFs 亚群如何通过空间招募和细胞间通讯调节免疫细胞, 激活免疫反应并抑制肿瘤进展。
- ④ 研究发现, CAF\_FAP 亚群通过 MIR4435-2HG 的诱导增强了肿瘤细胞的 EMT, 导致预后更差。



扫码查看文章解读

## 08. 全球首个灵长类糖尿病和肥胖的下丘脑细胞图谱

IF:27.7

文章题目: Region-specific transcriptomic responses to obesity and diabetes in macaque hypothalamus

发表期刊: *Cell Metabolism*

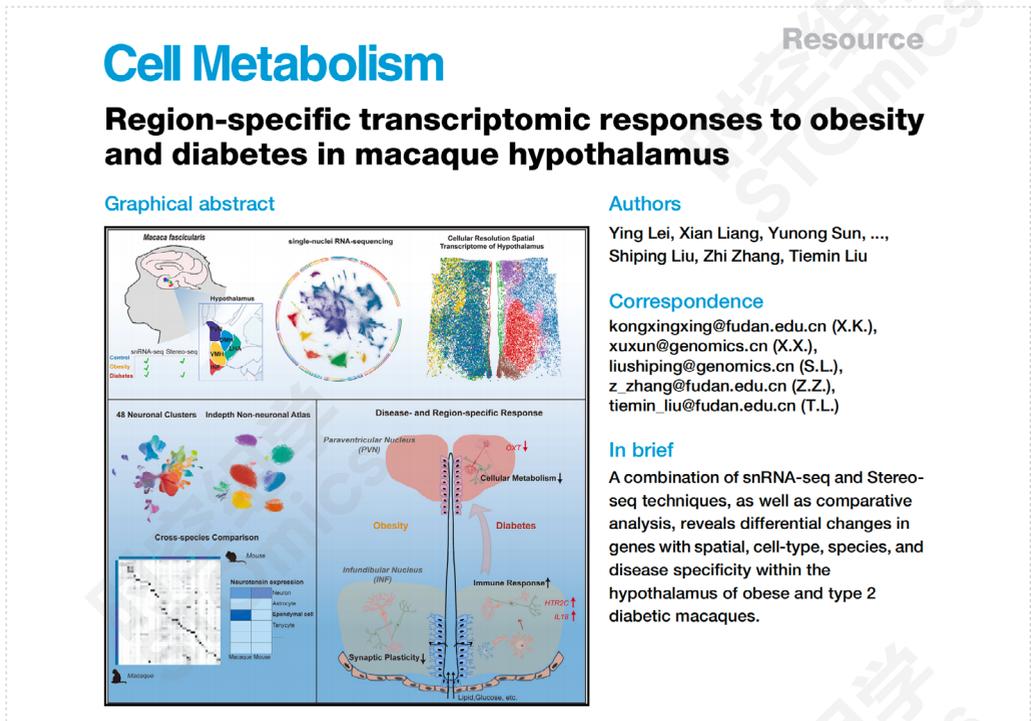
研究单位: 华大生命科学研究院、复旦大学、西安交通大学医学院、内蒙古大学等

发表时间: 2024 年 2 月

研究技术: Stereo-seq、snRNA-seq

样本类型: 三种不同生理状态下的猕猴（正常对照组、高脂饮食诱导的肥胖组以及非肥胖的 2 型糖尿病组）；人类下丘脑组织样本，包括 2 型糖尿病（T2DM）患者和非 T2DM 对照组的死后脑组织

DOI: 10.1016/j.cmet.2024.01.003



## 研究亮点:

- ① 研究结合了单核 RNA 测序 snRNA-seq 和时空组学技术 Stereo-seq，构建了首个非人灵长类动物（猕猴）下丘脑的单细胞和空间转录组图谱。
- ② 研究发现下丘脑中的特定区域，如漏斗部（INF）和视上核（PVN），对肥胖和糖尿病表现出不同的敏感性。
- ③ 研究观察到糖尿病状态下微胶质细胞的迁移和活化，以及与炎症反应相关的分子网络的变化。



扫码查看文章解读

## 09. 特发性多中心 Castleman 病的细胞和分子机制

IF:21.0

文章题目: Single-cell landscape of idiopathic multicentric Castleman disease in identical twins

发表期刊: *Blood*

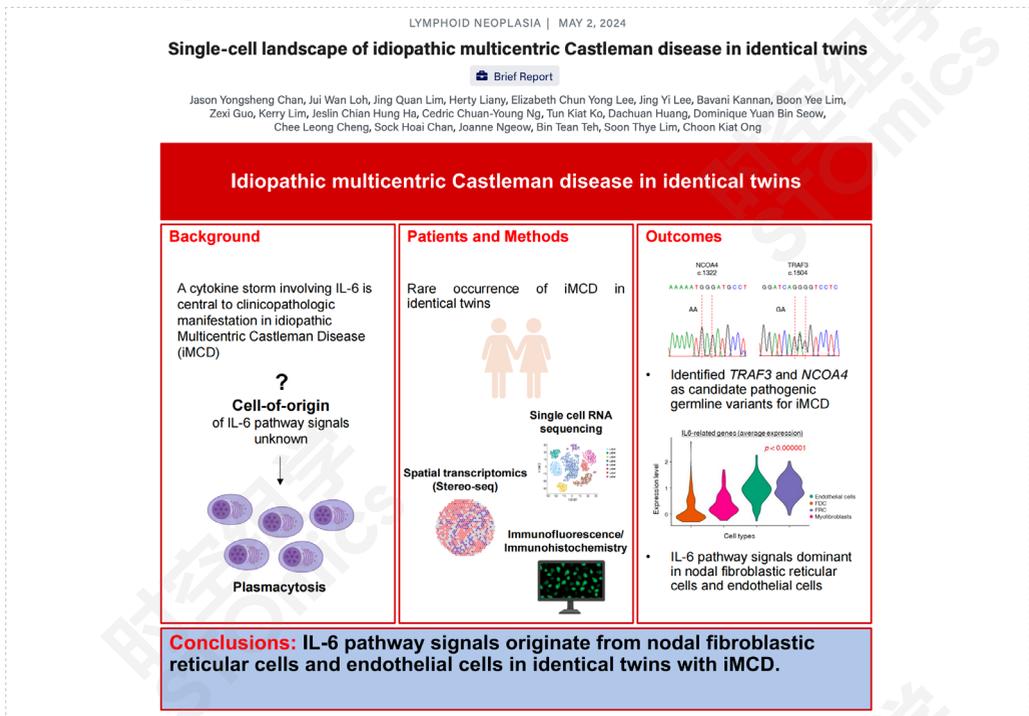
研究单位: 新加坡国立癌症中心、SingHealth 杜克 - 新加坡国立大学学术医疗中心 (Duke-NUS Medical School) 等

发表时间: 2024 年 1 月

研究技术: Stereo-seq、scRNA-seq

样本类型: 淋巴结组织样本、骨髓组织样本、外周血

DOI: 10.1182/blood.2023021992



研究亮点:

- ① 研究人员利用时空组学技术 Stereo-seq 和 scRNA-seq 技术, 绘制了特发性多中心 Castleman 病 (Idiopathic Multicentric Castleman Disease, iMCD) 的淋巴结单细胞空间图谱, 描述了一对患有 iMCD 的双胞胎病例, 提供了导致 iMCD 发生的可能证据。
- ② 利用绘制的单细胞时空图谱, 深入挖掘了 IL-6 通路信号在淋巴结内皮细胞和成纤维细胞网状细胞中的主导地位。
- ③ 通过对外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) 进行单细胞景观分析, 描述了不同单核细胞的宿主免疫应答表型, 为未来的研究提供了详细的临床评估基础。



扫码查看文章解读

# 10. mtDNA 在母系遗传过程中的筛选机制

IF: 17.0

文章题目: Maternal age enhances purifying selection on pathogenic mutations in complex I genes of mammalian mtDNA

发表期刊: *Nature Aging*

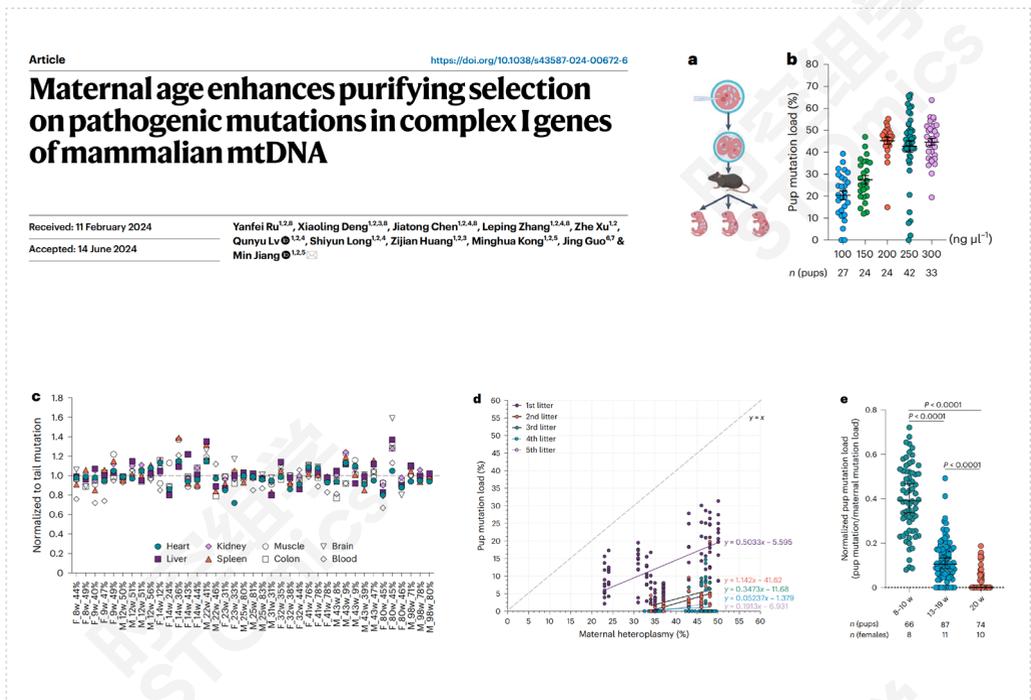
研究单位: 西湖大学、中南大学等

发表时间: 2024 年 7 月

研究技术: Stereo-seq

样本类型: 临床线粒体疾病病人致病位点同源的单点突变小鼠模型

DOI: 10.1038/s43587-024-00672-6



### 研究亮点:

- ① 随着母系年龄的增长，对线粒体 DNA (mtDNA) 中的有害突变的清除选择增强，这可能对防止这些突变传递给后代提供保护，挑战了传统上认为母系年龄增长会增加 mtDNA 突变传递的观点。
- ② 研究利用 DddA 衍生的胞嘧啶碱基编辑器 (DdCBEs) 在小鼠模型中成功复制了人类患者中的特定线粒体复合 I 基因 (*ND1* 和 *ND5*) 的致病突变，为研究线粒体疾病的传播模式提供了新的工具。
- ③ 利用时空组学技术 Stereo-seq，研究揭示了 *ND1* 突变小鼠卵巢中蛋白质合成活动的增加，这一分子变化可能驱动了线粒体 DNA 突变的选择性清除过程。



扫码查看文章解读

## 11. 全球首个食蟹猴大脑的时空单细胞图谱

IF: 14.7

文章题目: Spatially resolved gene regulatory and disease-related vulnerability map of the adult Macaque cortex

发表期刊: *Nature Communications*

研究单位: 杭州华大生命科学研究院、深圳华大生命科学研究院、昆明理工大学灵长类转化医学研究院、美国艾伦脑科学研究所、深圳国家基因库、中国科学院广州生物医药与健康研究院、广州市华珍生物科技等

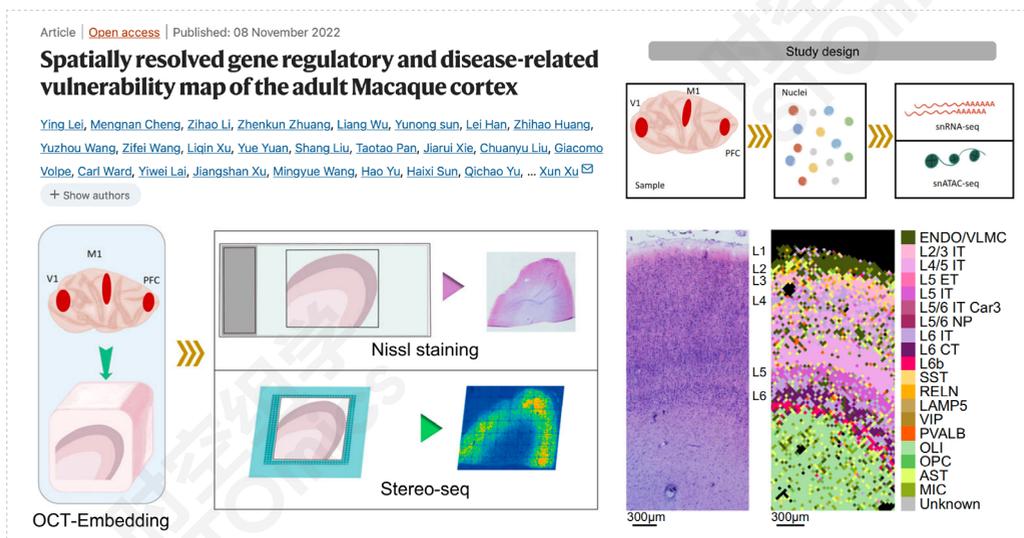
发表时间: 2022 年 11 月

研究技术: snRNA-seq、snATAC-seq、Stereo-seq

样本类型: snRNA-seq 和 snATAC-seq: 三只 72 个月龄雌性食蟹猴端脑的初级视皮层 (V1)、初级运动皮层 (M1) 和前额皮质 (PFC) 的样本;

Stereo-seq: 两只 60 个月龄雌性食蟹猴端脑的 V1、M1、PFC 样本

DOI: 10.1038/s41467-022-34413-3



### 研究亮点:

- ① 研究人员综合利用 snRNA-seq、snATAC-seq 技术和时空组学技术 Stereo-seq，绘制食蟹猴不同脑区单细胞水平多组学图谱。
- ② 通过生物信息学分析，在单细胞水平上构建食蟹猴大脑皮层的精细细胞图谱，并利用多组学技术分别鉴定出神经细胞、非神经细胞的转录组细胞亚型和表观组学细胞亚型，其中包括不同脑区、不同皮层的兴奋性神经元。
- ③ 利用与空间组学数据的整合分析，以空间分辨的方式定义了特定细胞类型和特定区域的调控元件，并通过重建髓鞘的发育过程，找到了髓鞘发育的关键调控因子。
- ④ 通过连锁不平衡回归分析 (linkage disequilibrium score regression, LDSC) 染色质可及性和转录组的细胞亚群，预测了神经系统疾病和神经精神疾病的风险易感性。



扫码查看文章解读

## 12. 由免疫特征滋养层细胞调控的着床期间滋养层入侵

IF: 14.3

文章题目: Cross-Species Insights into Trophoblast Invasion During Placentation Governed by Immune-Featured Trophoblast Cells

发表期刊: *Advanced Science*

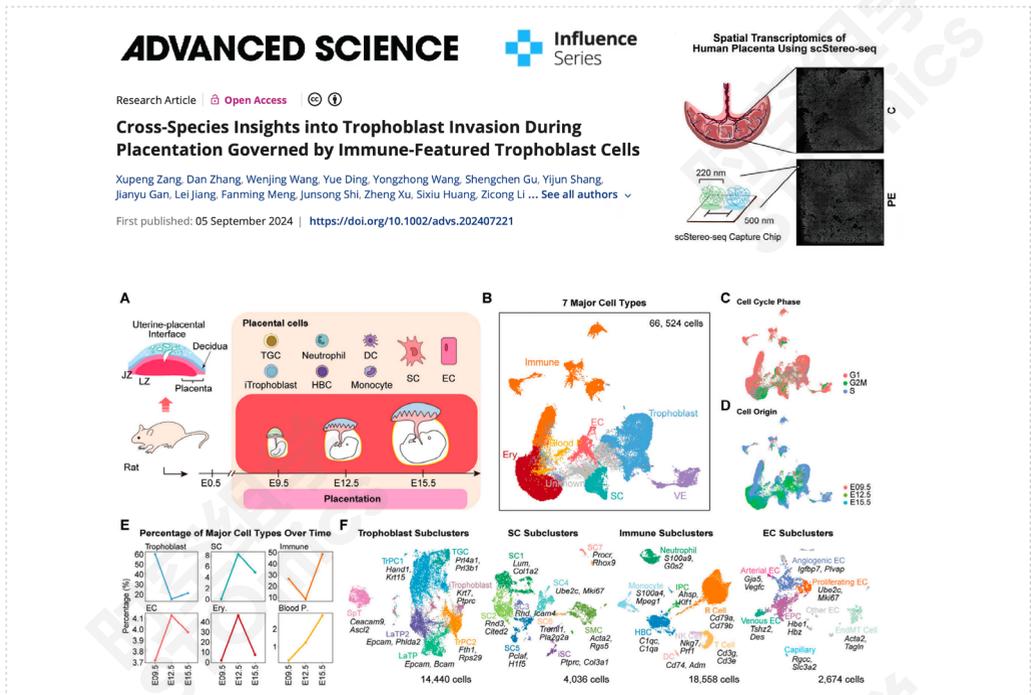
研究单位: 华南农业大学动物科学学院、中山大学附属第一医院、广东省农业科学院动物科学研究所等

发表时间: 2024年9月

研究技术: Stereo-seq、scRNA-seq

样本类型: 大鼠、小鼠和猪的胎盘

DOI: 10.1002/advs.202407221



### 研究亮点:

- ① 研究人员通过比较大鼠、小鼠和猪的胎盘，揭示了调控滋养层入侵的新机制，特别是发现了免疫特征滋养层细胞（iTrophoblast）在侵袭性胎盘中的关键作用。
- ② 首次发现了免疫特征滋养层细胞（iTrophoblast），这种细胞在正常胎盘发育中从不成熟状态转变为成熟状态，而在子痫前期胎盘中异常积累，导致滋养层入侵失败。
- ③ 利用高分辨率的时空组学技术 Stereo-seq 和 scRNA-seq 技术，研究人员在单细胞和空间层面上详细解析了胎盘发育的动态过程，为理解胎盘功能和妊娠并发症提供了新的视角。



扫码查看文章解读

## 13. 肺部单细胞时空分析显示 *Slamf9*<sup>+</sup> 巨噬细胞新亚群的特征 IF: 13.0

文章题目: Single-cell spatiotemporal analysis of the lungs reveals *Slamf9*<sup>+</sup> macrophages involved in viral clearance and inflammation resolution

发表期刊: *Cell Discovery*

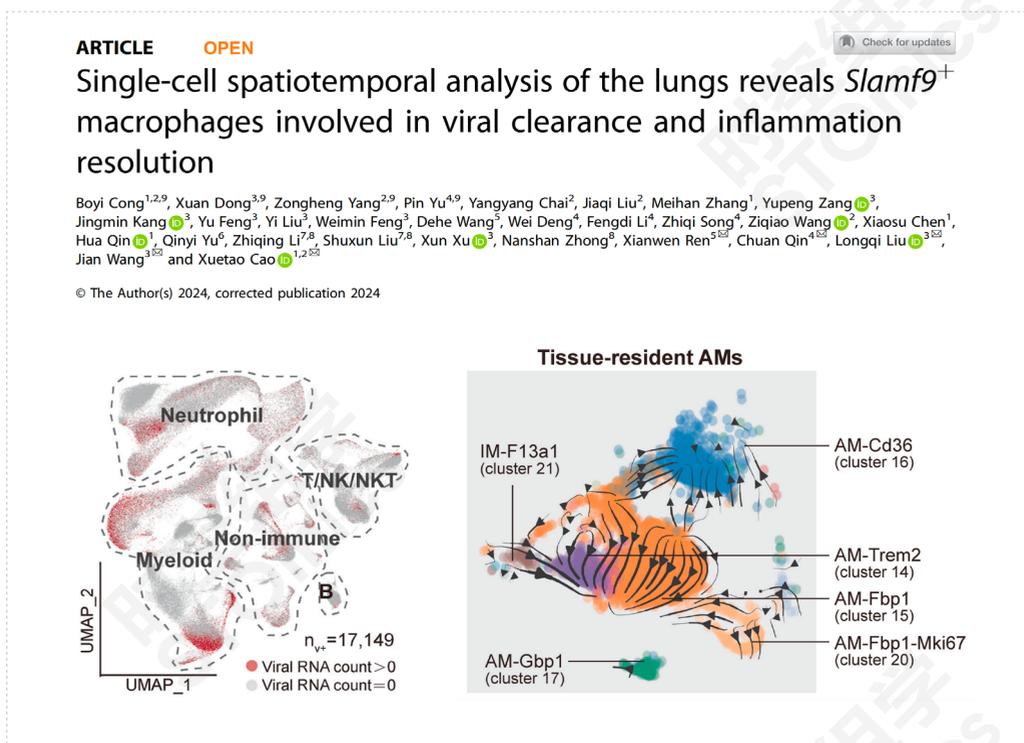
研究单位: 深圳华大生命科学研究院、南开大学、中国医学科学院、北京协和医学院、昌平实验室、广州实验室等

发表时间: 2024 年 10 月

研究技术: Stereo-seq、scRNA-seq

样本类型: 空间转录组 / 单细胞转录组样本; 感染后第 2 天、5 天、7 天和 14 天的叙利亚仓鼠肺组织样本

DOI: 10.1038/s41421-024-00734-4



### 研究亮点:

- ① 运用时空组学技术 Stereo-seq 对肺部进行了细致的时空分析。
- ② 识别了一种新的巨噬细胞亚群 *Slamf9*<sup>+</sup>, 它们在 SARS-CoV-2 感染后被诱导产生, 并在病毒清除和炎症解决中发挥关键作用。
- ③ 揭示了 *Slamf9*<sup>+</sup> 巨噬细胞如何与 *Isg12*<sup>+</sup>*Cst7*<sup>+</sup> 中性粒细胞协同工作以清除病毒, 并在后期分化为 *Trem2*<sup>+</sup> 和 *Fbp1*<sup>+</sup> 巨噬细胞, 促进炎症解决和肺组织修复。



扫码查看文章解读

## 14. 肺泡树突状细胞-T细胞免疫中枢防御肺部感染

IF: 13.0

文章题目: Single-cell spatiotemporal analysis reveals alveolar dendritic cell-T cell immunity hubs defending against pulmonary infection

发表期刊: *Cell Discovery*

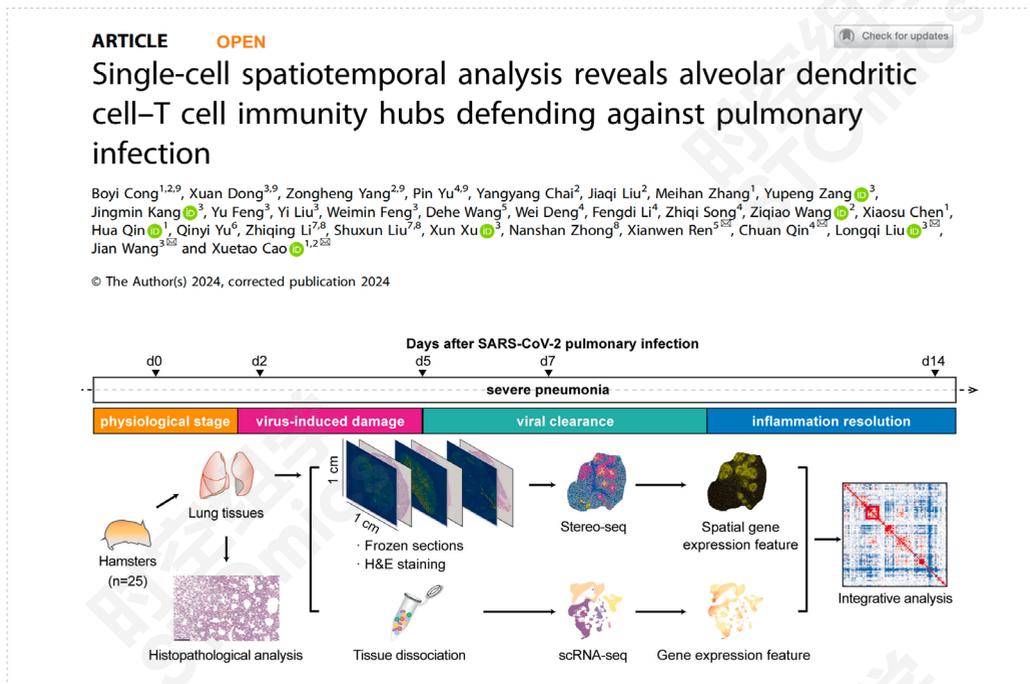
研究单位: 中国医学科学院北京协和医学院、深圳华大生命科学研究院、中国医学科学院医学实验动物研究所、广州实验室、南开大学、昌平实验室等

发表时间: 2024年10月

研究技术: Stereo-seq、scRNA-seq

样本类型: SARS-CoV-2 感染的叙利亚仓鼠模型

DOI: 10.1038/s41421-024-00733-5



## 研究亮点:

- ① 开发了一种高分辨率免疫制图技术体系，通过反卷积算法、空间共定位分析等，整合了 Stereo-seq 和 scRNA-seq 数据，全面绘制了组织内各种细胞亚群的时空图谱，为组织内免疫动态机制的解析提供了新线索。
- ② 研究生成了从生理状态、感染开始、严重肺炎到自然恢复的整个肺部感染过程的全转录组图谱。
- ③ 发现了肺泡树突状细胞-T细胞免疫中心，这些在生理条件下共定位的细胞在 SARS-CoV-2 感染期间迅速扩展，并在病毒清除后恢复到生理水平。



扫码查看文章解读

## 15. 肾上腺髓质素在胎盘发育和早发型子痫前期中的作用

IF:11.7

文章题目: Adrenomedullin has a pivotal role in trophoblast differentiation: A promising nanotechnology-based therapeutic target for early-onset preeclampsia

发表期刊: *Science Advances*

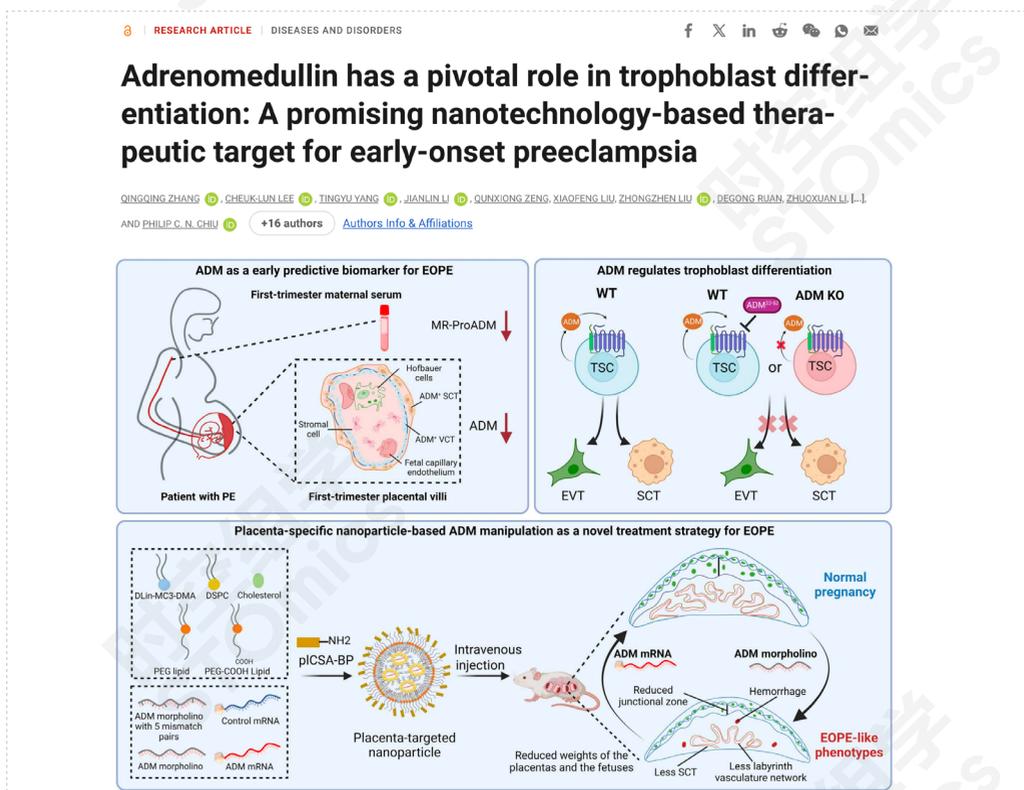
研究单位: 香港大学深圳医院、华大生命科学研究院等

发表时间: 2023 年 11 月

研究技术: Stereo-seq、scRNA-seq

样本类型: 人类胎盘组织样本、血清样本、滋养层干细胞和类器官样本、妊娠小鼠模型

DOI: 10.1126/sciadv.adi4777



### 研究亮点:

- ① 研究人员利用华大自主研发的时空组学技术 Stereo-seq、体外类器官培养、纳米靶向递送等技术，绘制了单细胞分辨率下胎盘绒毛细胞的空间图谱，强调了肾上腺髓质素 (adrenomedullin, ADM) 在胎盘正常发育中的重要性。
- ② 研究揭示了 ADM 在早发型子痫前期 (early-onset preeclampsia, EOPE) 发病机制中发挥的重要作用，并为这种严重妊娠并发症的早期预测和治疗提供了潜在的策略。



扫码查看文章解读

## 16. 全球首个蝾螈端脑发育及再生的时空单细胞转录组图谱

IF: 44.7

文章题目: Single-cell Stereo-seq reveals induced progenitor cells involved in axolotl brain regeneration

发表期刊: *Science*

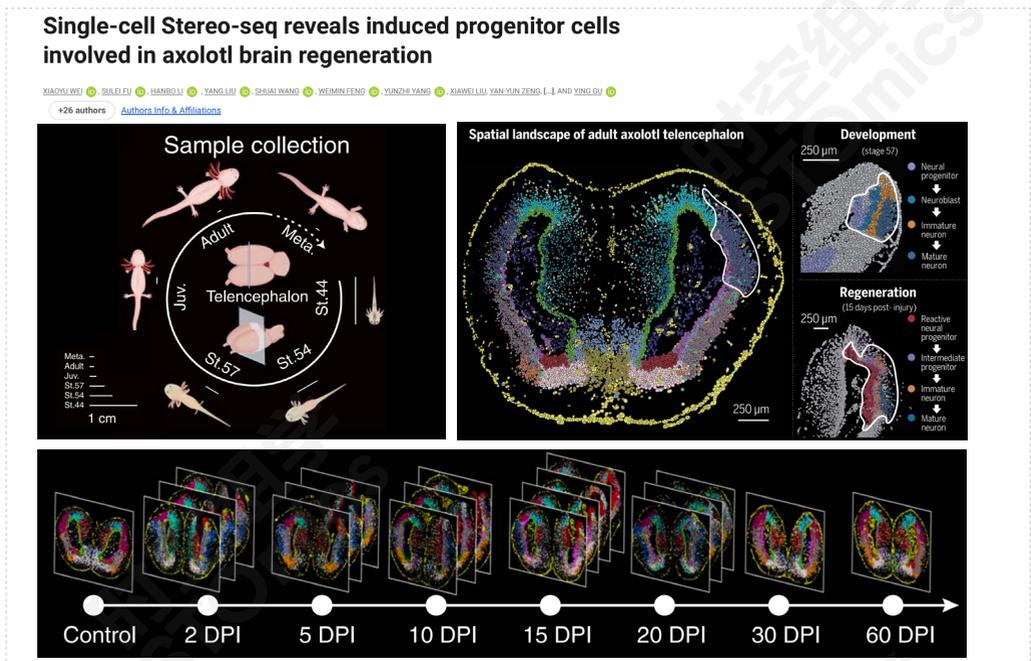
研究单位: 杭州华大生命科学研究院、深圳华大生命科学研究院、广东省医学科学院、华南师范大学、武汉大学等

发表时间: 2022 年 9 月

研究技术: Stereo-seq

样本类型: 蝾螈 6 个发育时间点 (st44, st54, st57, juv., adult, meta.) ; 脑损伤后 7 个时间的大脑 (2D, 5D, 10D, 15D, 20D, 30D, 60D)

DOI: 10.1126/science.abp9444



### 研究亮点:

- ① 应用 Stereo-seq 技术首次构建了蝾螈端脑结构, 绘制了蝾螈端脑整个发育和损伤再生过程中原位单细胞分辨率的基因表达图谱和细胞空间动态变化图谱, 为研究脑再生的分子机制奠定了基础。
- ② 有一种神经干细胞亚型在蝾螈端脑再生过程中早期被激活, 在再生中后期进行大量增殖, 推测此神经干细胞亚型是参与伤口愈合反应的主要细胞群, 并转化为损伤缺失的神经元。
- ③ 蝾螈的脑再生可能通过具有相似的机制分子调控干 / 祖细胞的分化, 部分再现脑发育过程中的神经发生。
- ④ 蝾螈端脑空间转录组图谱数据可从 <https://db.cngb.org/stomics/artista> 开放获取。



扫码查看文章解读

## 17. 小鼠肝脏稳态和再生的时空图谱

IF:31.7

文章题目: A spatiotemporal atlas of mouse liver homeostasis and regeneration

发表期刊: *Nature Genetics*

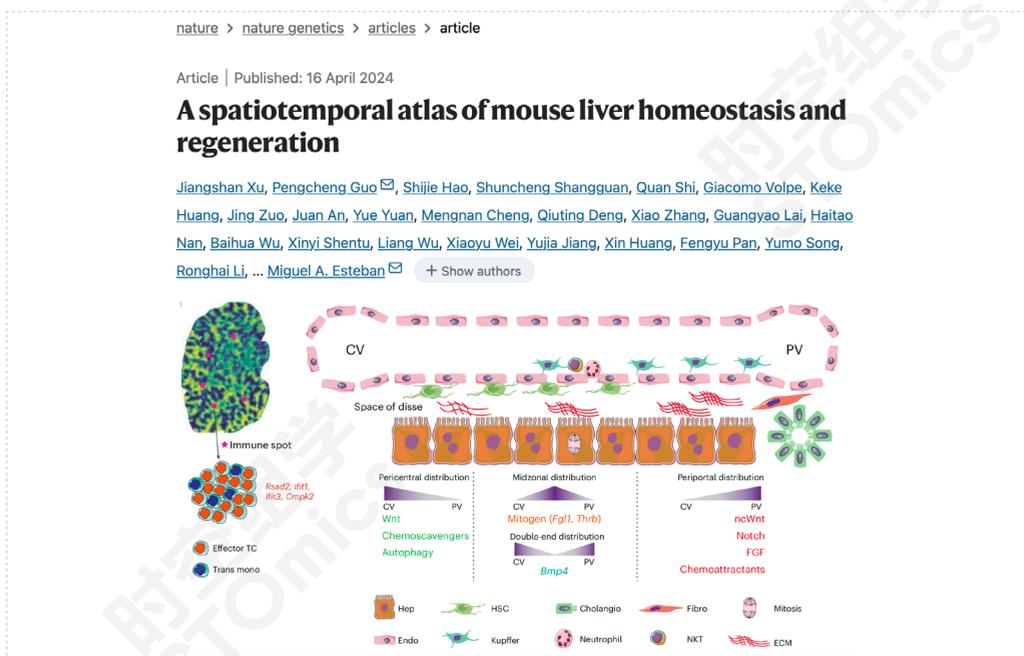
研究单位: 杭州华大生命科学研究院、吉林大学、中国科学院分子细胞科学卓越创新中心、广州医科大学第五附属医院、山西医科大学等

发表时间: 2024 年 4 月

研究技术: Stereo-seq、scRNA-seq

样本类型: 应用 PHx 小鼠模型, 收集第 0 天 (D0)、启动期 (8 h)、增殖期 (D1、D2、D3) 和终止期 (D7、d4) 的全肝叶组织 30 份

DOI: 10.1038/s41588-024-01709-7



### 研究亮点:

- ① 利用华大自主研发的高分辨的时空组学技术 Stereo-seq, 以及高通量单细胞转录组测序技术 scRNA-seq, 绘制了小鼠肝脏稳态-2/3 切除-再生模型的时空转录图谱。
- ② 在全肝叶尺度解析了稳态与再生状态下肝实质细胞和非实质细胞的分子梯度, 精确定义了基因网络如何通过细胞间通信动态调控以促进再生。
- ③ 识别了转录共因子 TBL1XR1 作为连接炎症和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的调控因子, 促进肝细胞增殖。
- ④ 该研究为正确理解肝脏稳态和再生提供了丰富的数据资源, 也为未来进一步探究哺乳动物肝脏生理和功能障碍奠定了重要基础。



扫码查看文章解读

## 18. 小鼠胆汁淤积损伤与再生机制

IF: 31.7

文章题目: A spatiotemporal atlas of cholestatic injury and repair in mice

发表期刊: *Nature Genetics*

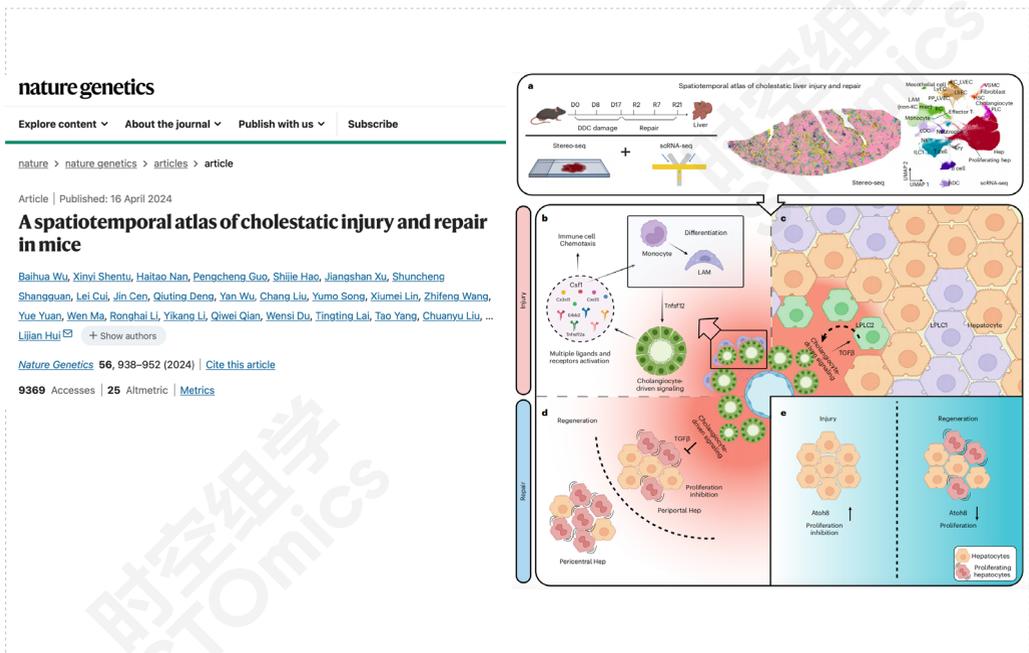
研究单位: 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心、杭州华大生命科学研究院等

发表时间: 2024 年 4 月

研究技术: Stereo-seq、scRNA-seq

样本类型: 应用 C57BL/6 小鼠模型, 收集了包括正常肝脏 (DDC 损伤前第 0 天, D0)、DDC 损伤第 8 天和第 17 天的肝脏 (D8 和 D17), 以及恢复第 2 天、7 天和 21 天的肝脏 (R2、R7 和 R21)

DOI: 10.1038/s41588-024-01687-w



### 研究亮点:

- ① 利用华大自主研发的高分辨率的时空组学技术 Stereo-seq, 以细胞水平的空间分辨率构建了小鼠胆汁淤积损伤与再生的时空转录组图谱, 揭示了该过程中的损伤响应和微环境信号的时空动态变化特征。
- ② 研究发现, 胆管细胞在胆管损伤和修复中发挥核心作用, 特别是通过表达与脂质相关巨噬细胞 (LAM) 招募和分化相关的基因, 以及在损伤期间高表达 TGFβ, 影响肝祖细胞样细胞 (LPLC) 的转化和门脉周围肝细胞的增殖。
- ③ 研究识别了 *Atoh8* 作为一个关键的抑制因子, 它在胆管损伤期间限制肝细胞的增殖, 并在损伤撤离后迅速下调, 从而允许肝细胞对生长信号做出反应。



扫码查看文章解读

## 19. 小鼠胎肝发育中造血干细胞和多能祖细胞扩增的基本功能单元 IF: 28.1

文章题目: Identification of HSC/MPP expansion units in fetal liver by single-cell spatiotemporal transcriptomics

发表期刊: *Cell Research*

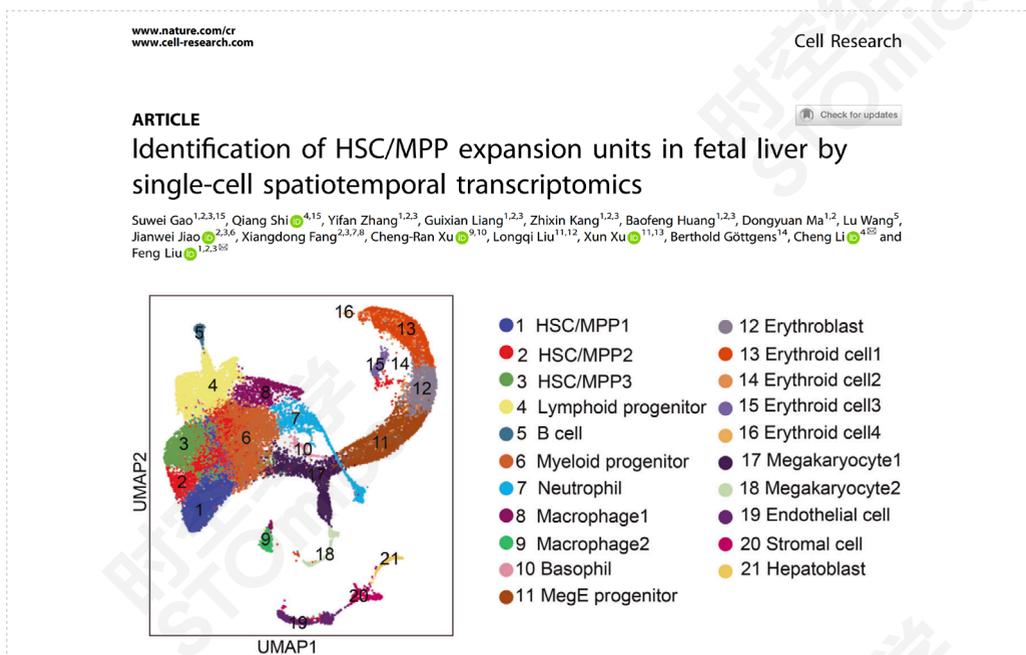
研究单位: 中国科学院动物研究所、北京大学生命科学学院、深圳华大生命科学研究院等

发表时间: 2021 年 8 月

研究技术: Stereo-seq、scRNA-seq

样本类型: 小鼠胎肝 (Fetal Liver)、人类胎肝 (Human Fetal Liver)、人类脐血 (Human Cord Blood) 和骨髓 (Bone Marrow)

DOI: 10.1038/s41422-021-00540-7



### 研究亮点:

- ① 利用单细胞 RNA 测序技术 scRNA-seq 和时空组学技术 Stereo-seq, 构建了小鼠胎肝的转录组图谱, 揭示了 HSC/MPP 的转录异质性, 并发现 CD93 富集的亚群具有增强的干细胞特性。
- ② 运用整合分析单细胞和空间转录组学的方法, 识别出 HSC/MPP 的“袋状”单位 (HSC PLUS), 包含有利于扩增的巨噬细胞和富含生长因子的细胞组成。这一发现为 HSC/MPP 的功能性扩增提供了新的见解。
- ③ 跨物种分析和功能验证展示了小鼠和人类胎肝 HSC/MPP 之间的保守细胞间相互作用和扩增机制, 为了解 HSC/MPP 的发育和功能扩增提供了重要的资源。



扫码查看文章解读

## 20. 建立全新胰岛移植策略

IF: 18.9

文章题目: Implantation underneath the abdominal anterior rectus sheath enables effective and functional engraftment of stem-cell-derived islets

发表期刊: *Nature Metabolism*

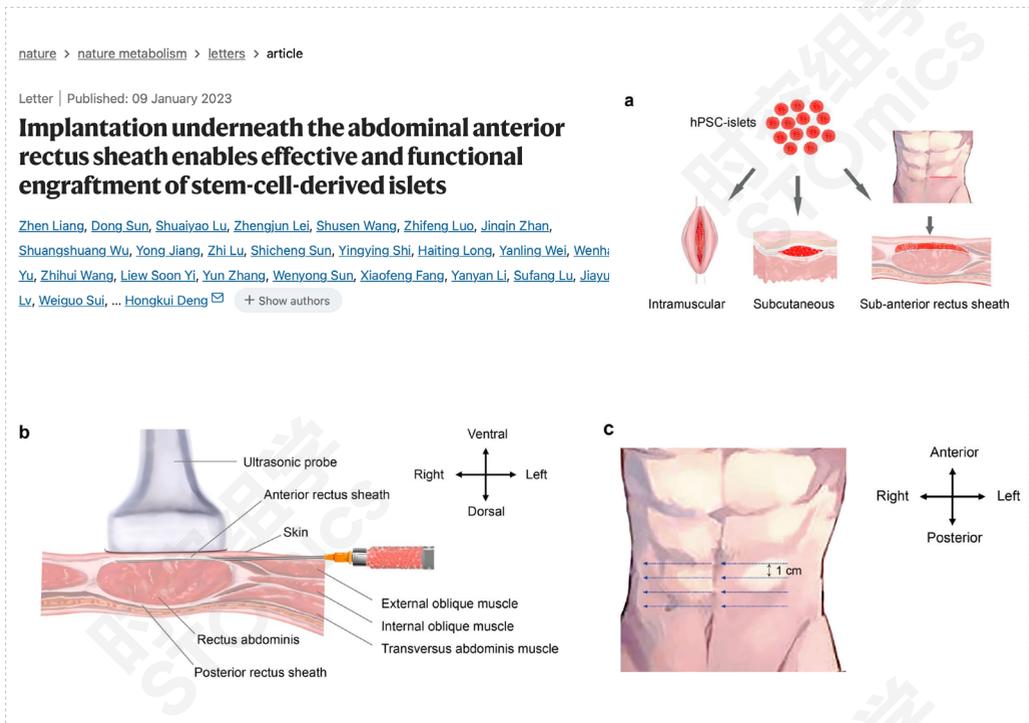
研究单位: 北京大学、中国医学科学院、北京协和医学院等

发表时间: 2023 年 1 月

研究技术: Stereo-seq

样本类型: 2 只成年恒河猴的腹部前直肌鞘下的组织

DOI: [10.1038/s42255-022-00713-7](https://doi.org/10.1038/s42255-022-00713-7)



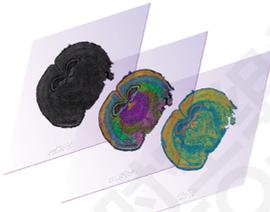
### 研究亮点:

- ① 该文章揭示腹直肌前鞘下是人多能干细胞分化胰岛 (Human pluripotent stem cell-derived islets, hPSC islets) 移植的一个新腹膜外部位, 并开发了一个全新的 hPSC 胰岛腹直肌前鞘下移植方案。
- ② 结合免疫组化、时空组学技术 Stereo-seq 及功能评价等方法, 证实腹直肌前鞘下移植方案能够有效支持 hPSC 胰岛细胞在体内存活、功能成熟和功能长期维持, 为临床糖尿病治疗提供了理想的胰岛移植新策略, 有望实现 1 型糖尿病的治愈。



扫码查看文章解读

# 时空组学产品矩阵



## 时空转录组 FF

**方案简介:** 以单细胞级分辨率水平分析空间转录组信息, 精细解析基因表达空间特征

**捕获原理:** Poly A 捕获

**染色方案:** ssDNA染色/H&E染色/mIF染色 (适用于1 cm × 1 cm)

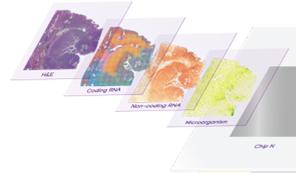
**检测信息:** RNA

**物种兼容性:** 不限物种

**组织兼容性:** 新鲜冷冻样本

**捕获面积:** 1 cm × 1 cm、0.5 cm × 0.5 cm

**拓展应用:** 转录组兼容组织形态学、转录组兼容高通量蛋白检测、空间单细胞分析



## 时空转录组 FFPE

**方案简介:** 利用随机探针原位捕获FFPE样本的RNA, 实现全物种转录组空间表达图谱构建

**捕获原理:** 随机探针捕获

**染色方案:** ssDNA染色/H&E染色

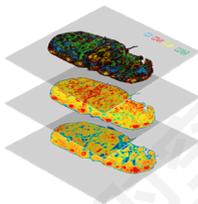
**检测信息:** RNA

**物种兼容性:** 不限物种

**组织兼容性:** 石蜡包埋样本

**捕获面积:** 1 cm × 1 cm

**拓展应用:** 转录组兼容组织形态学、微生物共检测、非编码RNA共捕获、空间单细胞分析



## 时空蛋白转录组 Stereo-CITE

**方案简介:** 在同一张组织切片实现转录组和100+重蛋白原位无偏共检测

**捕获原理:** Poly A 捕获

**染色方案:** DAPI染色

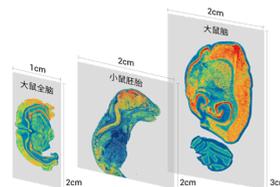
**检测信息:** RNA和蛋白

**物种兼容性:** 人和小鼠

**组织兼容性:** 新鲜冷冻样本

**捕获面积:** 1 cm × 1 cm

**拓展应用:** 支持自偶联抗体实现个性化蛋白检测、转录组兼容高通量蛋白检测



## 时空转录组大尺寸芯片

**方案简介:** 不影响转录组捕获效率的前提下, 单次实验检测面积最大可达13 cm × 13 cm

**捕获原理:** Poly A 捕获

**染色方案:** ssDNA染色/H&E染色

**检测信息:** RNA

**物种兼容性:** 不限物种

**组织兼容性:** 新鲜冷冻样本

**捕获面积:** 1 cm × 1 cm、1 cm × 2 cm、2 cm × 2 cm、2 cm × 3 cm, 定制尺寸, 最大到13 cm × 13 cm

**拓展应用:** 支持定制化、空间单细胞分析

## 发文列表

截至 2025 年 1 月，科研团队利用华大自主研发的时空组学技术 Stereo-seq，在 CNS 等期刊发表文章 100 余篇，其中，IF  $\geq 10$  的文章为 60 余篇。

序号	文章题目	发表期刊	影响因子	发布时间
1	1512 Single-cell resolution spatial transcriptomics detection of pathogens followed by studying the immune milieu: using virus-associated cancers from different organs as paradigm	<i>British medical journal</i>	105.7	2023 年
2	Multiscale topology classifies and quantifies cell types in subcellular spatial transcriptomics	<i>Nature</i>	50.5	2024 年
★ 3	A cellular hierarchy in melanoma uncouples growth and metastasis	<i>Nature</i>	50.5	2022 年
★ 4	CCL19-producing fibroblasts promote tertiary lymphoid structure formation enhancing anti-tumor IgG response in colorectal cancer liver metastasis	<i>Cancer Cell</i>	48.8	2024 年
5	Spatiotemporal modeling of molecular holograms	<i>Cell</i>	45.5	2024 年
6	Spatial Transcriptomic Landscape Unveils Immunoglobulin-associated Senescence as a Hallmark of Aging	<i>Cell</i>	45.5	2024 年
7	3D reconstruction of a gastrulating human embryo	<i>Cell</i>	45.5	2024 年
8	Spatiotemporal transcriptome atlas reveals the regional specification of the developing human brain	<i>Cell</i>	45.5	2023 年
9	Spatiotemporal insight into early pregnancy governed by immune-featured stromal cells	<i>Cell</i>	45.5	2023 年
10	Single-cell spatial transcriptome reveals cell-type organization in the macaque cortex	<i>Cell</i>	45.5	2023 年
11	Spatiotemporal transcriptomic atlas of mouse organogenesis using DNA nanoball-patterned arrays	<i>Cell</i>	45.5	2022 年
12	Cross-species single-cell spatial transcriptomic atlases of the cerebellar cortex	<i>Science</i>	44.7	2024 年
13	Whole-brain spatial organization of hippocampal single-neuron projectomes	<i>Science</i>	44.7	2024 年
★ 14	Single-cell Stereo-seq reveals induced progenitor cells involved in axolotl brain regeneration	<i>Science</i>	44.7	2022 年
15	Deciphering spatial domains from spatial multi-omics with SpatialGlue	<i>Nature Methods</i>	36.1	2024 年
★ 16	A spatiotemporal atlas of cholestatic injury and repair in mice	<i>Nature Genetics</i>	31.7	2024 年
★ 17	A spatiotemporal atlas of mouse liver homeostasis and regeneration	<i>Nature Genetics</i>	31.7	2024 年
★ 18	Multiomic analysis of cervical squamous cell carcinoma identifies cellular ecosystems with biological and clinical relevance	<i>Nature Genetics</i>	31.7	2023 年
19	Chromosome-level genomes of three key <i>Allium</i> crop sand their trait evolution	<i>Nature Genetics</i>	31.7	2023 年
★ 20	An invasive zone in human liver cancer identified by Stereo-seq promotes hepatocyte-tumor cell crosstalk, local immunosuppression and tumor progression	<i>Cell Research</i>	28.1	2023 年

★ 注：标星属于疾病领域文章

序号	文章题目	发表期刊	影响因子	发布时间
★ 21	Identification of HSC/MPP expansion units in fetal liver by single-cell spatiotemporal transcriptomics	<i>Cell Research</i>	28.1	2021 年
★ 22	Region-specific transcriptomic responses to obesity and diabetes in macaque hypothalamus	<i>Cell Metabolism</i>	27.7	2024 年
★ 23	Presence of onco-fetal neighborhoods in hepatocellular carcinoma is associated with relapse and response to immunotherapy	<i>Nature Cancer</i>	23.5	2024 年
★ 24	Single-cell landscape of idiopathic multicentric castleman disease in identical twins	<i>Blood</i>	21.0	2024 年
★ 25	Implantation underneath the abdominal anterior rectus sheath enables effective and functional engraftment of stem-cell-derived islets	<i>Nature Metabolism</i>	18.9	2023 年
26	Spatial transcriptomic characterization of a Carnegie stage 7 human embryo	<i>Nature Cell Biology</i>	17.3	2025 年
27	A single-cell transcriptome atlas profiles early organogenesis in human embryos	<i>Nature Cell Biology</i>	17.3	2023 年
★ 28	Maternal age enhances purifying selection on pathogenic mutations in complex I genes of mammalian mtDNA	<i>Nature aging</i>	17.0	2024 年
29	STOmicsDB: a comprehensive database for spatial transcriptomics data sharing, analysis and visualization	<i>Nucleic Acids Research</i>	16.6	2023 年
30	STellaris: a web server for accurate spatial mapping of single cells based on spatial transcriptomics data	<i>Nucleic Acids Research</i>	16.6	2023 年
31	A spatial transcriptome map of the developing maize ear	<i>Nature Plants</i>	15.8	2024 年
32	Integrated single-nucleus and spatial transcriptomics captures transitional states in soybean nodule maturation	<i>Nature Plants</i>	15.8	2023 年
33	Spatially organized tumor-stroma boundary determines the efficacy of immunotherapy in colorectal cancer patients	<i>Nature Communications</i>	14.7	2024 年
34	Mapping the molecular landscape of <i>Lotus japonicus</i> nodule organogenesis through spatiotemporal transcriptomics	<i>Nature Communications</i>	14.7	2024 年
35	MENDER: fast and scalable tissue structure identification in spatial omics data	<i>Nature Communications</i>	14.7	2024 年
36	<i>Dbh</i> <sup>+</sup> catecholaminergic cardiomyocytes contribute to the structure and function of the cardiac conduction system in murine heart	<i>Nature Communications</i>	14.7	2023 年
37	Spatial-linked alignment tool (SLAT) for aligning heterogenous slices properly	<i>Nature Communications</i>	14.7	2023 年
38	Spatially informed clustering, integration, and deconvolution of spatial transcriptomics with GraphST	<i>Nature Communications</i>	14.7	2023 年
39	Spatial-ID: a cell typing method for spatially resolved transcriptomics via transfer learning and spatial embedding	<i>Nature Communications</i>	14.7	2022 年
★ 40	Spatially resolved gene regulatory and disease-related vulnerability map of the adult Macaque cortex	<i>Nature Communications</i>	14.7	2022 年
41	Deciphering spatial domains from spatially resolved transcriptomics with an adaptive graph attention auto-encoder	<i>Nature Communications</i>	14.7	2022 年

序号	文章题目	发表期刊	影响因子	发布时间
42	Tracing the evolutionary and genetic footprints of atmospheric tillandsioids transition from land to air	<i>Nature Communications</i>	14.7	2024 年
43	Stereo-seq of the prefrontal cortex in aging and Alzheimer's disease	<i>Nature Communications</i>	14.7	2025 年
★ 44	Cross-Species Insights into Trophoblast Invasion During Placentation Governed by Immune-Featured Trophoblast Cells	<i>Advanced science</i>	14.3	2024 年
★ 45	Single-nucleus RNA sequencing and spatial transcriptomics reveal the immunological microenvironment of cervical squamous cell carcinoma	<i>Advanced Science</i>	14.3	2022 年
46	A spatiotemporal transcriptomic atlas of mouse placentation	<i>Cell Discovery</i>	13.0	2024 年
47	Single-cell spatiotemporal analysis reveals alveolar dendritic cell-T cell immunity hubs defending against pulmonary infection	<i>Cell Discovery</i>	13.0	2024 年
★ 48	Single-cell spatiotemporal analysis of the lungs reveals <i>Slamf9</i> <sup>+</sup> macrophages involved in viral clearance and inflammation resolution	<i>Cell Discovery</i>	13.0	2024 年
★ 49	Single-cell multi-omics analysis of lineage development and spatial organization in the human fetal cerebellum	<i>Cell Discovery</i>	13.0	2024 年
50	spatiAlign: an unsupervised contrastive learning model for data integration of spatially resolved transcriptomics	<i>GigaScience</i>	11.8	2024 年
51	Spatially resolved single-cell atlas of ascidian endostyle provides insight into the origin of vertebrate pharyngeal organs	<i>Science Advances</i>	11.7	2024 年
★ 52	Adrenomedullin has a pivotal role in trophoblast differentiation: A promising nanotechnology-based therapeutic target for early-onset preeclampsia	<i>Science Advances</i>	11.7	2023 年
★ 53	Cancer-associated fibroblasts undergoing neoadjuvant chemotherapy suppress rectal cancer revealed by single-cell and spatial transcriptomics	<i>Cell Reports Medicine</i>	11.7	2023 年
54	Antibody-based delivery of interleukin-2 modulates the immunosuppressive tumor microenvironment and achieves cure in pancreatic ductal adenocarcinoma syngeneic mice	<i>Journal of Experimental &amp; Clinical Cancer Research</i>	11.4	2025 年
55	Multitranscriptome analysis revealed that stromal cells in the papillary dermis promote angiogenesis in psoriasis vulgaris	<i>British Journal of Dermatology</i>	11.0	2024 年
56	Spatiotemporal transcriptomic landscape of rice embryonic cells during seed germination	<i>Developmental Cell</i>	10.7	2024 年
57	The single-cell stereo-seq reveals region-specific cell subtypes and transcriptome profiling in <i>Arabidopsis</i> leaves	<i>Developmental Cell</i>	10.7	2022 年
58	High-resolution 3D spatiotemporal transcriptomic maps of developing <i>Drosophila</i> embryos and larvae	<i>Developmental Cell</i>	10.7	2022 年
59	Spatiotemporal mapping of gene expression landscapes and developmental trajectories during zebrafish embryogenesis	<i>Developmental Cell</i>	10.7	2022 年
60	Spatiotemporal transcriptomic atlas of rhizome formation in <i>Oryza longistaminata</i>	<i>Plant Biotechnology Journal</i>	10.1	2024 年
61	Spatial transcriptome analysis on peanut tissues shed light on cell heterogeneity of the peg	<i>Plant Biotechnology Journal</i>	10.1	2022 年

# 华大时空组学 STOmics 资源

秉持合作与共享的理念，我们诚挚地邀请不同领域的科研人员更多地了解并利用时空组学技术 stereo-seq，以发现并解决科学问题，创造更前沿的技术，并将其应用到人类社会和生命时代所需的每一个地方。

## 时空组学产品方案

了解时空组学产品解决方案，我们将为您提供定制化产品服务内容，以帮助您找到研究问题的答案。

<https://www.stomics.tech/products>

## 时空组学发文列表

访问了解时空组学技术 Stereo-seq 的应用潜力。

<https://www.stomics.tech/resources/Publications>

## 文档资料库

访问获取时空组学资源文档资料库，包含产品资料、发文列表、应用指南、操作指南等资源。

<https://www.stomics.tech/resources/Documents>

## 视频合集

访问获取技术、产品、应用案例、操作指导、线上研讨会等资源，了解如何充分利用时空组学技术。

<https://www.stomics.tech/resources/Videos>

## 时空组学 Demo data

了解时空组学产品亮眼的表现，以帮忙您更好地了解产品各维度性能。

<https://www.stomics.tech/resources/DemoData>

## 时空组学生态合作伙伴

时空组学致力于携手各位生态合作伙伴打造时空生态圈，为生命科学领域带来更多重大科学突破。

<https://www.stomics.tech/resources/CertifiedServiceProviders>

## 联系我们

邮箱: [services@stomics.tech](mailto:services@stomics.tech) 网址: <https://www.stomics.tech>

地址: 深圳市盐田区梅沙街道云华路 9 号华大时空中心



华大时空官网



华大时空公众号



即刻扫码订购

\* 仅供研究使用，不得用于诊断