

单细胞多模态组学测序及其在 针灸研究中的运用展望*

刘璨莹, 吴巧凤**

(成都中医药大学针灸推拿学院 成都 610075)

摘要:单细胞多模态测序技术是近年来检测细胞类型特异性和探索基因调控细胞过程的前沿生物技术方法,根据单细胞不同组学的联合运用,可形成13种组合模式,从而形成了“多维度”、“多尺度”测序的特点。本文从针灸单细胞多模态数据库的建立、数据的预处理、预测模型的建立进行了分析,提出了具体的路径和策略。采用单细胞多模态测序技术结合传统针灸,是中医药交叉学科现代化发展的有益探索。以针灸单细胞多模态数据为驱动,建立针灸单细胞融合组学预测模型,可以推断针灸单细胞调控异质景观,将有望深度解码针灸治疗疾病的多维细胞调控机制。

关键词:针灸 中医药 单细胞多模态组学 单细胞空间组学

doi: 10.11842/wst.20221226001 中图分类号: R245 文献标识码: A

单细胞多模态组学技术(Single-cell multimodal omics technology, scMulti-omics technology)是在单细胞转录组学基础上,通过关联基因组、蛋白质组等不同组学数据发展起来,在同一个细胞中同时检测多种组学信息的创新型复合型技术^[1]。该技术打破了以往以单细胞转录组(Single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)测序为中心的传统模式,能够更好地展现细胞异质性和细胞的精细状态。2019年《Nature Methods》将该技术评为年度技术^[1]。将单细胞多模态组学数据结合拟时间轨迹推演能够细致刻画复杂组织中的细胞亚型,分析发育和分化过程中不同层次组学数据间的变化差异和动态,从而获得基因调控的关键信息。针灸是中医学的重要分支学科。基因测序技术被广泛运用于揭示针灸治疗疾病的机制及经络或穴位这些中医药基本理论。采用现代前沿生物科技阐释针灸治疗机制,能够促进传统医学与现代生物学科交叉发展。因此,本文通过综述最新单细胞多模态组学技术的研究进展,以期探讨该技

术在针灸学科中的运用思路和挑战。

1 单细胞多模态组学测序技术的组合形式

随着单细胞测序技术的迅猛发展,人们对细胞基因组、转录组和表观基因组,以及这些“组”的空间组织的认识越来越深刻。一个实验可同步开展多模态研究,或是整合多个实验的不同组学数据集,发展为“单细胞多模态组学”。根据上述 scMulti-omics technology 的概念,scMulti-omics technology 被具体划分为两个大的方面:①“多维度”测序数据的分析,即单细胞测序技术组合,一般是基因表达测序数据(scRNA-seq)与表观遗传测序技术联合组成的双模态测序,也可以是三模态、或四模态测序。②“多尺度”空间集成数据分析,即以空间转录组学为代表的“时空组学”,构建细胞层面的高分辨率基因图谱。这种“多维度”和“多尺度”的优势,一定程度上可以避免 scRNA-seq 缺失的基因表达值,因为理论上通过整合

收稿日期:2022-12-26

修回日期:2023-03-08

* 国家科学技术部国家重点研发计划(2022YFC3500703):刺激量效关系、腧穴同功效应及其配伍机制研究,负责人:吴巧凤;国家自然科学基金委员会面上项目(82174512):重塑KYN代谢途径介导的中枢胶质细胞稳态;艾灸改善溃疡性结肠炎负性情绪的关键机制,负责人:吴巧凤;成都中医药大学杏林青年创新团队项目(QNTD2022003):针灸多组学数据融合方法学构建及其应用,负责人:吴巧凤。

** 通讯作者:吴巧凤,研究员,主要研究方向:针灸与内稳态调节。

不同水平的组学可以预测细胞状态、细胞轨迹以提高分析的精度和低偏差^[2-3]。目前,多模态组学测序包括13种可用组合(9种双模态测序,3种三模态测序,1种四模态测序),见图1。

1.1 单细胞多模态测序技术的“多维度”测序组合

“多维度”测序数据的分析,即不同类型的单细胞组学测序数据结合,可以揭示不同层面的生物信息的改变。例如南方科技大学陈曦、靳文菲课题组合作在《Nature Methods》上发表了关于一种简单可靠的单细胞多模态组学技术——ISSAAC-seq^[4]。该技术改良了之前的 ATAC-seq 和 RNA-seq 联合分析技术 (sciCAR^[5]、scCAT-seq^[6]、SNARE-seq^[7]等),能够在 30℃ 下进行染色质开放区域标记步骤,而不会影响 ATAC-seq 文库的数据质量,并显著提高了 RNA-seq 文库的检测质量,用于联系表观遗传的不同方面。利用这一技术,研究人员分析了来自小鼠大脑皮层 1 万多个细胞,揭示了在少突胶质细胞成熟轨迹期间基因表达和染色质可及性的不同动态关系^[4]。通过这种“多维度”

方式,单细胞多组学联合测序能够在以下方面起作用:①联系基因表达与体细胞变异及表观遗传的关系;②联系表观遗传的不同方面;③将转录组与蛋白质组联系;④四阶多组学联合可以揭示更复杂的基因测序关系。

1.2 单细胞多模态测序技术的“多尺度”测序组合

单细胞空间转录测序 (Spatial transcriptome single-cell RNA sequencing, ST sc-RNA-seq) 技术结合了细胞显微成像的空间数据 (ST RNA-seq) 和 scRNA-seq 数据,能够提供细胞层面的“多尺度”高分辨率图谱,该技术在 2020 年被《Nature Methods》评为年度方法。ST sc-RNA-seq 通过测量完整组织切片的总 mRNA,将总 mRNA 的空间信息与形态学内容相结合,并绘制所有基因表达发生的位置,从而获得疾病复杂而完整的基因表达图谱。然后可以结合计算生物学,去除测序数据中的噪声,更加精准地处理跨模态的多组学测量数据,实现多模态数据与基因表达的全面整合^[8]。但遗憾的是,目前 ST 数据与单细胞数据在数据

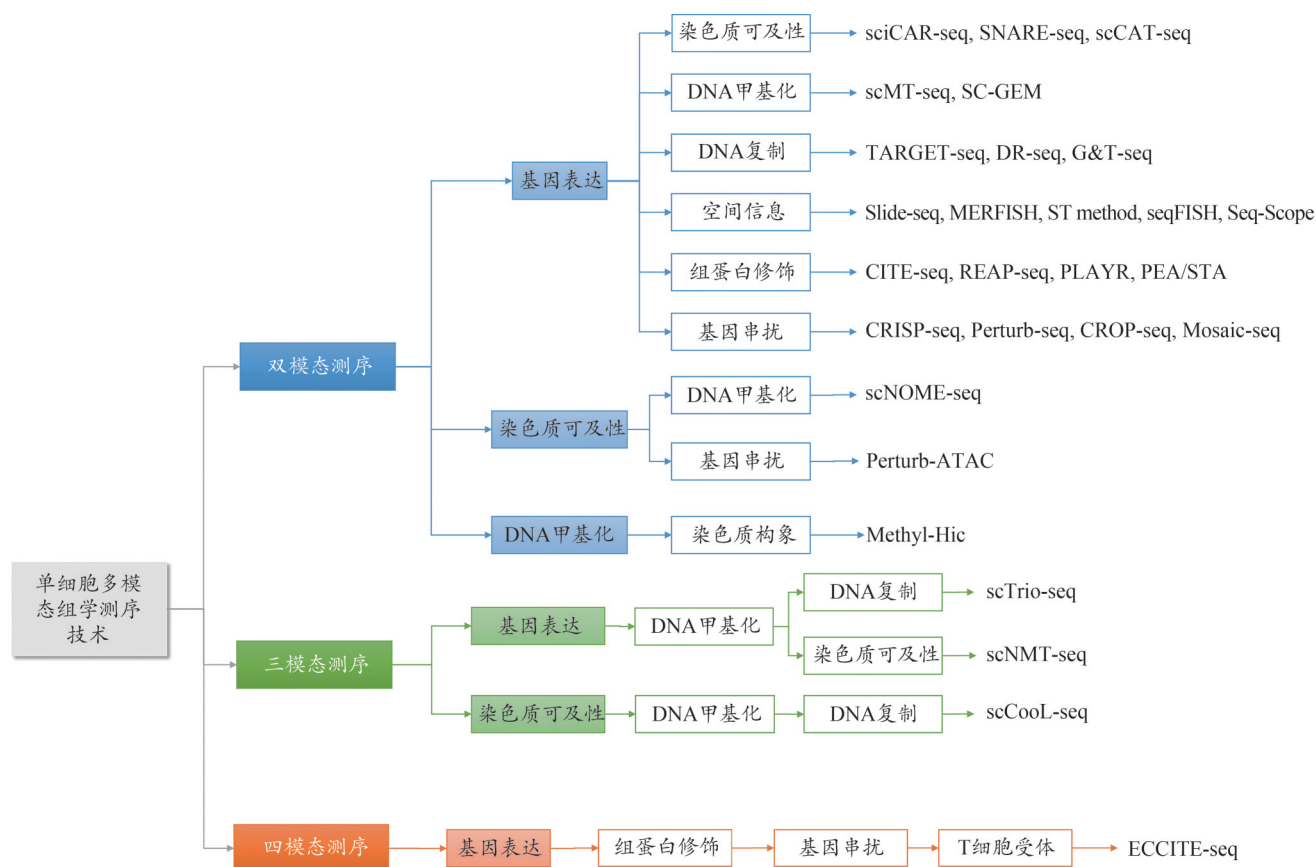


图1 多模态单细胞组学测序技术

注:包括13种可用单细胞组合(9种双模态测序,3种三模态测序,1种四模态测序),横轴和纵轴分别代表测序目的,其交角为同时包括两种测序目的单细胞测序模式。参考并补充自 Ma 等^[3]发表于 Trends Biotechnol 中的图。

分布和浓度上存在巨大差异,导致单细胞数据开发的算法可能并不适用于ST数据,因此,一些算法被开发用于弥补ST数据和单细胞数据之间的关系推断。例如,基因组实验关系的关联推断(LIGER)^[9]和Seurat^[10]是基于联合嵌入的方法,将单细胞数据和ST数据的降维集成,然后根据两个数据集中细胞之间的连接来推断ST数据的未测量基因。通过标准的处理工作流程,生成统一的、高质量的数据,以便进行比较、验证和集成,上述方法可以认为是确认以往研究结果和探索新的生物机制的重要基础。已经有研究表明,通过无偏识别的空间定义特征和ST脑区分子图谱可以解释成年小鼠大脑回路和行为的结构-功能关系以及系统分类^[11]。在此基础上,可以对不同脑区空间基因进行注释,从而为理解神经元结构、神经连接、中间神经元投射、突触前和神经胶质相互作用提供新的见解。

2 单细胞多模态组学在医学中的应用

单细胞测序技术已经广泛运用于基础医学和临床医学中,特别是在研究动物胚胎早期的分化发育特征^[12]、肿瘤内异质性^[13]和肿瘤进展^[14-15]、大脑及神经系统发育^[16-17]、微生物鉴定^[18]与传染病诊断^[19]、以及免疫应答和抗体筛选^[20-21]等方面发挥了重要作用。而单细胞多模态技术作为单细胞测序技术的“升级版”,将进一步在单细胞层次上挖掘不同组学间的联系特征。目前,单细胞多模态组学主要应用于阐明复杂疾病基因调控机制和单细胞网络关系方面。

2.1 阐明复杂疾病基因调控机制

复杂疾病是指由遗传、环境和生活方式共同导致的疾病,包括阿尔茨海默病、硬皮病、哮喘、帕金森病、心脏病、糖尿病和癌症等疾病^[22]。尽管这类复杂疾病可能具有高度的遗传性,但许多疾病并不遵循特定的、明确的遗传模式,而且往往不是单基因异常的结果。复杂疾病的早期检测依赖于预测性生物标志物的识别,但对这些生物标志物的基因调控机制进行阐释仍然是一个挑战。以阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)为例,Swanson等^[23]选择所有髓系细胞标记物作为感兴趣的标记物(Markers of interest, MOI),单细胞蛋白组水平上研究了免疫组化染色正常和AD颞中回皮质中11个小胶质细胞和血管周围巨噬细胞的单细胞丰度发现对Iba1^{low}MOI^{high}细胞的丰度与AD中的tau蛋白负载相关,但与淀粉样蛋白 β 无关,而

Iba1^{low}群体的L-Ferritin^{high}CD74^{high}HLA-DR^{high}表型反映了scRNA-seq鉴定的人类AD病理相关小胶质细胞亚群的表型^[23]。这意味着不同小胶质细胞亚群的表型,对AD的疾病贡献不同。另一项研究,Tg2576小鼠的scRNA-seq揭示了AD的性别依赖性基因调控特征^[24]。借鉴此思路,scMulti-omics technology可以揭示细胞上AD的独有病理标记,展示其不同的临床轨迹。基于单细胞多模态组学技术的“多维度”和“多尺度”特征,以及单细胞多模态组学数据结合拟时间轨迹推演能够细致刻画复杂组织中的细胞亚型,刻画发育和分化过程中不同层次组学数据间的变化差异和动态的优势,未来很有可能获得这些疾病基因调控的关键信息,从而科学阐明复杂疾病的基因调控机制。

2.2 复杂疾病中的单细胞网络关系

单细胞多模态组学往往利用一种模式的信息来改进对另一种模式的解释。因此,单细胞多模态组学为理解测序组分在时间上和空间上的变异程度,即测序景观的异质性(Heterogeneous regulatory landscape, HRL)^[3]带来了新的契机。HRL最初是在组织水平上定义的,然后扩展到单细胞数据中的单个细胞,成为跨不同细胞类型的多水平基因型和表型观察的基础,一定程度上HRL随细胞发育轨迹地变化反映了复杂疾病的病理过程,而单细胞测序技术的快速发展为HRL相关网络的构建和应用于复杂疾病提供了机会。因此,通过比较不同细胞群间的HRL,发现驱动细胞发育轨迹的因果遗传模式可以帮助预测复杂疾病的预后和治疗反应。此外,细胞群间的HRL多样性可以用来指导一些与复杂疾病相关的罕见细胞群的鉴定^[25]。

总之,有关单细胞多模态组学的相关研究还刚刚起步,但其在医学中的运用前景无疑是广阔的,将为阐明复杂疾病基因调控机制和疾病中的网络机制提供崭新的见解。

3 面向针灸的单细胞多模态组学方法的构建

随着针灸的国际化 and 现代化发展,用现代技术手段来阐明和完善针灸传统理论已成为当前研究的重点。郭义教授团队在2015年提出针灸网络生物学的概念,以从生物组学层面对针灸起效的复杂机制进行阐释,提示针灸对疾病的调控具有靶向性、网络性和动态的特点^[26-27],这与组学研究的内涵思想具有相通之处。此外,国内众多针灸团队也已广泛开展针灸组

学研究,获得了大量数据,近期本研究团队所建立的 ACU&MOX-DATA 网络分析平台(<http://cbcb.cdutcm.edu.cn/ACU&MOX-DATA/>),其目的是把针灸作用对机体基因、mRNA、蛋白质、代谢小分子等这些基本要素进行整合分析,以明确针灸干预对机体内部各组分的相互作用和动态变化。这些研究无疑成为从组学角度揭示针灸疗法科学内涵,促进全面、系统认识针灸作用规律的重要支撑。scMulti-omics technology 将不同组学数据融合分析从而揭示复杂疾病的机制的特点,将有可能成为针灸组学领域未来新的前沿热点。但相关的分析路径和实现方法,目前鲜有报道,通过文献整理,以疾病-证候-针灸为主要思路,提出以下具体路径。

3.1 针灸单细胞多模态组学数据构成

3.1.1 “疾病”与“针灸”的单细胞疾病数据库

该数据库的原始数据可以选择源自公共单细胞数据库,或已发表的文章,或各研究团队前期积累的

单细胞组学数据。然后将数据分类,分别储存在疾病数据库(Disease database)、和针灸治疗数据库(Treatment database)中。在疾病数据库中,提取疾病相关的重要特征,例如:疾病的诊断标准、纳入标准、疾病亚型等;在治疗数据库中,提取针灸治疗数据中的重要点,例如:疾病名称、证候特征,患者基线特征等,关联为该数据集的数据特征。

3.1.2 “证候”相关的中医特色辨证数据库

通过检索中国知网、万方、维普及目前的中医针灸教材,提取基于“证候”的中医特色辨证数据库(TCM characteristic syndrome differentiation database),包括以下内容:①辨病:西医疾病名称、中医疾病名称、别名、疾病诊断等;②辨证:八纲辨证(表、里、寒、热、虚、实、阴、阳),经络辨证;③处方:经典处方名、穴位配伍等;④穴位:穴位名,归经,主治等。目前,已经有较为成熟的单细胞数据库,但针灸基因库及中医辨证论证的数据库较少,见表1。

表1 常用数据库

数据库名称	数据库类型	数据类型	数据来源	数据库功能
The Human Cell Atlas(HCA)	单细胞数据库	人体基因表达数据	全球多个国家	HCA 的目的是为人体中所有的细胞类型和状态提供一个全面的参考图,并利用这些知识来提高对健康和疾病的理解(https://www.humancellatlas.org/)
Single Cell Portal(SCP)	单细胞数据库	各种生物体和组织的基因表达和数据	美国	SCP是一个由Broad研究所开发,提供一系列的单细胞数据集、工具和资源的访问,包括用于数据可视化、分析和探索的工具(https://singlecell.broadinstitute.org/)
The Gene Expression Omnibus(GEO)	单细胞数据库	各种生物体和组织的基因表达数据	全球多个国家	GEO是一个基因表达数据的公共库,包括来自单细胞测序实验的数据,GEO承载了来自广泛的生物体和实验条件的数据,并包括数据检索、分析和可视化的工具(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)
The Allen Cell Types Database	单细胞数据库	小鼠大脑基因表达和电生理学数据	美国	艾伦细胞类型数据库是由艾伦脑科学研究所开发的资源,提供了关于小鼠大脑中单个细胞的基因表达模式和电生理特性的信息(https://celltypes.brain-map.org/)
The Tabula Muris	单细胞数据库	小鼠多个组织基因表达数据	瑞士	Tabula Muris是一个全面的单细胞转录组学数据集,包括小鼠多个组织的数据,目的是创建一个全面的小鼠分子图谱(https://tabula-muris.ds.czbiohub.org/)
PanglaoDB	单细胞数据库	人类和小鼠的单细胞转录组数据	瑞典、美国	PanglaoDB是2019年年初发布的一个单细胞转录组数据库包含了超过1000个单细胞实验的预处理和预计算分析,涵盖了大多数主要的单细胞平台和分析流程(https://panglaoDB.se/index.html)
AcuTranscriptome	针灸基因数据库	基因表达数据	美国	AcuTranscriptome是一个提供有关穴位和经络的基因表达谱,以及针灸治疗效果的分子机制的数据库(https://www.acutranscriptome.org/)
TCM Database@Taiwan	辨证论治数据库	临床数据	中国台湾	TCM Database@Taiwan是一个提供中医临床应用信息的数据库,包括中医在综合症分型和治疗中的应用(http://tcm.cmu.edu.tw/)

3.2 针灸单细胞多模态组学数据的预处理

3.2.1 原始数据的预处理

首先对疾病数据库和治疗数据库进行组织分类、细胞分类(Group)后再分析,标准化(Normalize)来自不同来源的数据。然后对公共数据库和团队前期研究中样本匹配的疾病单细胞多组学表达数据进行决策融合。通过比较疾病数据库与疾病数据库中不同组学数据之间的关联性和差异性,并通过这种相互关系在不同层次进行筛选过滤,筛选具有可比覆盖率的单细胞组学数据。为提升数据完整性、分析结果的可靠性,减少数据内部存在的异质性,所得到的原始组学数据需经过严格的数据处理与质量控制才能进行下一步的数据分析,通过原始数据进行检测分析,同时通过与其他生物数据库交叉验证和社团分析进行质量控制。通过上述方法建立从组学原始数据出发的完整多组学数据整合分析质量控制流程,见图2。

3.2.2 单细胞多组学联合分析

建议采用基于度量学习的多组学聚类方法。该方法首先通过在多组学数据上进行集成聚类,获取可信度较高的初步聚类结果。然后基于此结果在各组学上分别进行距离度量学习,优化样本间的距离关系

表示,得到综合考虑多组学信息的相似度矩阵。最后,利用优化后的距离数据,对多组学数据再次进行集成聚类,最后应用谱聚类算法得到最终聚类结果。后续还可以将单细胞多组学数据建模,将细胞基因、表观遗传、转录等不同的数据类型整合到基因调控的定量模型中,确认细胞间特定的因果因素,或者体现在伪时序轨迹(Pseudotime trajectory)中。

3.2.3 基于“针灸”的单细胞融合组学预测模型的建立

结合针灸单细胞组学特征(来自 Treatment Database)与疾病特征病理性单细胞组学(来自 Disease Database),验证针灸作用靶点为疾病病理性靶点的基因片段。采用融合中医特色辨证数据(来自 TCM Characteristic Syndrome Differentiation Database)、临床特征/实验室效应的方法,即基于典型相关分析的语义特征组融合算法来处理异源数据。该算法首先对疾病感兴趣区进行分析计算,产生定义的语义特征;然后把高级语义特征进行分组,设定语义特征间融合规则。最后利用基于典型相关思想的特征向量组融合算法对单细胞组学特征、中医特色辨证特征进行融合,从而生成新的单细胞组学特征,即融合特征。围绕融合特征本身固有的特征,研究讨论融合特征进

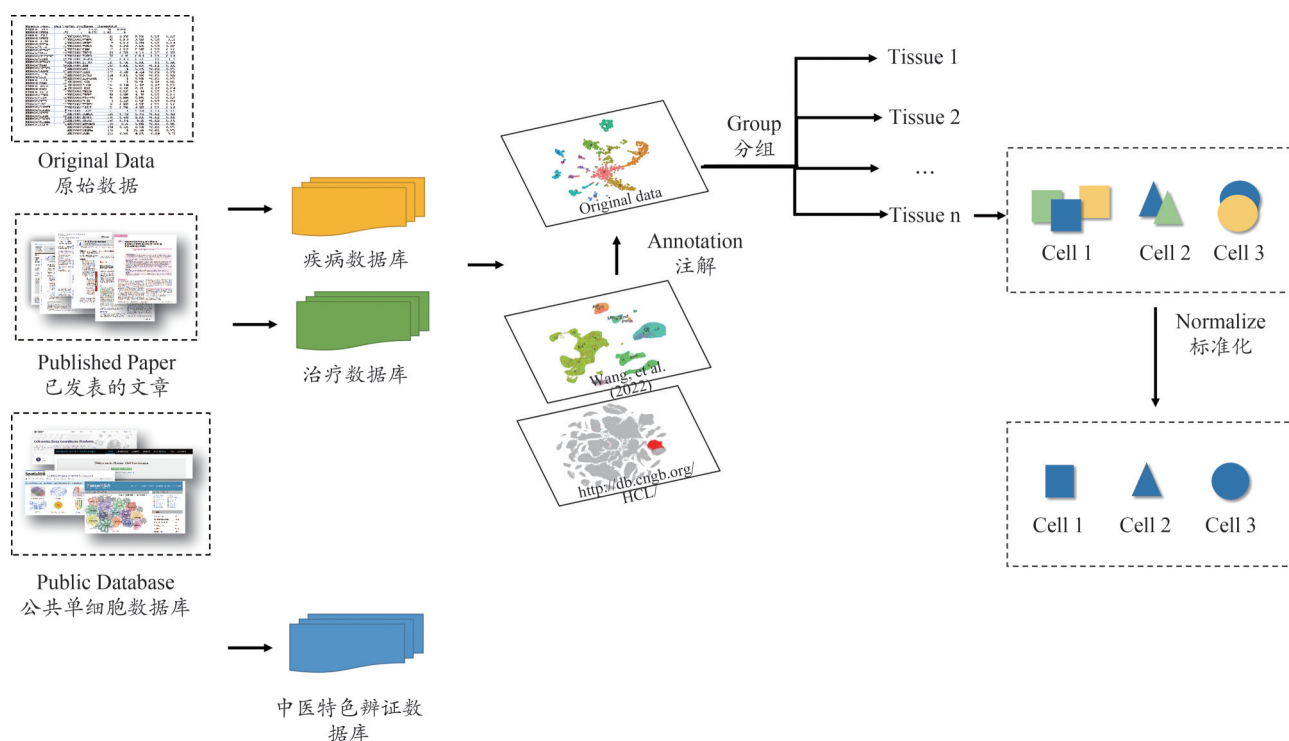


图2 数据获得、数据预处理及数据库的形成示意图

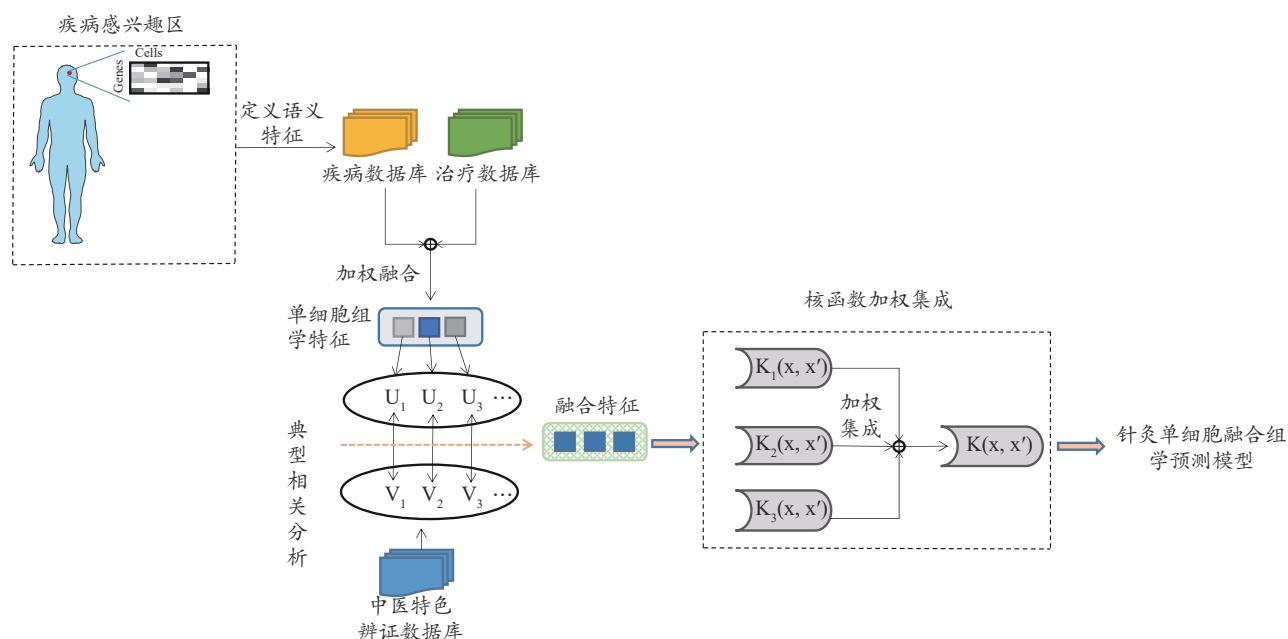


图3 单细胞融合组学特征算法示意图

行分类存在的困难和难点,引入核函数及加权集成思想,提出基于融合特征分类的加权集成分类方法。基于上述方法,可以筛选出针灸治疗疾病的特征基因 (Feature gene) 并建立预测模型 (Prediction model), 最终通过模拟计算等方式建立定量模型,预测网络模型及其相互关系。通过上述策略,可以发展针灸单细胞多组学数据与传统实验室指标或临床效应指标相关的多组学预测模型。见图3。

4 针灸单细胞多模态组学研究的展望

单细胞多模态组学数据具有小样本、多模态 (基因组、转录组、表观遗传组等)、多尺度 (细胞层面、空间层面)、可编辑的特点。而针灸对机体的调控作用具有多途径、多层次、网络化的特点。单细胞多模态组学测序技术有可能给针灸研究带来革命性的变化,更加详细和全面地了解针灸的基本机制和治疗效果,

包括了解针灸的分子机制、识别新的针灸靶点、个性化的针灸治疗、预测治疗效果、探讨针灸的穴位特异性。在此基础上,整合针灸效应及针灸多组学数据融合的若干计算分析框架,搭建针灸组学数据融合分析方法,从而使针灸研究者从宏观与微观、实验室与临床等多个维度探究疾病的发生发展和针灸的作用机制及规律,能够更快、更准确地预测针灸干预的细胞层面的靶点,深刻揭示针灸作用的科学内涵,并有望高效地开展针灸临床转化研究。机遇与挑战并存,尽管单细胞多模态组学已逐步运用于寻找药物基因调控^[28-30],但现在尚无针灸干预疾病的单细胞多模态组学研究。这可能是由于目前单细胞测序技术操作复杂且造价高昂,能够检测的细胞数量少等造成的,但毋庸置疑,随着技术的发展,未来运用单细胞多模态组学方法对针灸进行深入研究,将为揭示传统医学的神秘面纱提供契机。

参考文献

- 1 Method of the year 2019: Single-cell multimodal omics. *Nat Methods*, 2020, 17(1):1.
- 2 Li Y, Ma A, Mathé EA, *et al*. Elucidation of biological networks across complex diseases using single-cell omics. *Trends Genet*, 2020, 36(12): 951-966.
- 3 Ma A J, McDermaid A, Xu J, *et al*. Integrative methods and practical challenges for single-cell multi-omics. *Trends Biotechnol*, 2020, 38(9): 1007-1022.
- 4 Xu W, Yang W L, Zhang Y L, *et al*. ISSAAC-seq enables sensitive and flexible multimodal profiling of chromatin accessibility and gene expression in single cells. *Nat Methods*, 2022, 19(10):1243-1249.
- 5 Cao J Y, Cusanovich D A, Ramani V, *et al*. Joint profiling of chromatin accessibility and gene expression in thousands of single cells. *Science*, 2018, 361(6409):1380-1385.

- 6 Liu L Q, Liu C Y, Quintero A, *et al.* Deconvolution of single-cell multi-omics layers reveals regulatory heterogeneity. *Nat Commun*, 2019, 10:470.
- 7 Chen S, Lake B B, Zhang K. High-throughput sequencing of the transcriptome and chromatin accessibility in the same cell. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(12):1452–1457.
- 8 Shuangfang, Fang, . *Computational approaches and challenges in spatial transcriptomics*. *Genom Proteom Bioinf*, 2023, 21(1):24–47.
- 9 Welch J D, Kozareva V, Ferreira A, *et al.* Single-cell multi-omic integration compares and contrasts features of brain cell identity. *Cell*, 2019, 177(7):1873–1887.
- 10 Hao Y H, Hao S, Andersen-Nissen E, *et al.* Integrated analysis of multimodal single-cell data. *Cell*, 2021, 184(13):3573–3587.
- 11 Zhang L L, Chen D S, Song D L, *et al.* Clinical and translational values of spatial transcriptomics. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):111.
- 12 Xue Z G, Huang K, Cai C C, *et al.* Genetic programs in human and mouse early embryos revealed by single-cell RNA sequencing. *Nature*, 2013, 500(7464):593–597.
- 13 Dalerba P, Kalisky T, Sahoo D, *et al.* Single-cell dissection of transcriptional heterogeneity in human colon tumors. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(12):1120–1127.
- 14 Baslan T, Hicks J. Unravelling biology and shifting paradigms in cancer with single-cell sequencing. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9):557–569.
- 15 Gao Y, Ni X H, Guo H, *et al.* Single-cell sequencing deciphers a convergent evolution of copy number alterations from primary to circulating tumor cells. *Genome Res*, 2017, 27(8):1312–1322.
- 16 Carter R A, Bihannic L, Rosencrance C, *et al.* A single-cell transcriptional atlas of the developing murine cerebellum. *Curr Biol*, 2018, 28(18):2910–2920.
- 17 Denoth-Lippuner A, Jessberger S. Formation and integration of new neurons in the adult hippocampus. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22(4):223–236.
- 18 Zhang Z L, Cui F F, Cao C, *et al.* Single-cell RNA analysis reveals the potential risk of organ-specific cell types vulnerable to SARS-CoV-2 infections. *Comput Biol Med*, 2021, 140:105092.
- 19 Chua R L, Lukassen S, Trump S, *et al.* COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(8):970–979.
- 20 Patil V S, Madrigal A, Schmiedel B J, *et al.* Precursors of human CD4⁺ cytotoxic T lymphocytes identified by single-cell transcriptome analysis. *Sci Immunol*, 2018, 3(19):eaan8664.
- 21 Wang B, DeKosky B J, Timm M R, *et al.* Functional interrogation and mining of natively paired human VH: VL antibody repertoires. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(2):152–155.
- 22 Hunter D J. Gene-environment interactions in human diseases. *Nat Rev Genet*, 2005, 6(4):287–298.
- 23 Swanson M E V, Scotter E L, Smyth L C D, *et al.* Identification of a dysfunctional microglial population in human Alzheimer's disease cortex using novel single-cell histology image analysis. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1):170.
- 24 Ali M, Huarte O U, Heurtaux T, *et al.* Single-cell transcriptional profiling and gene regulatory network modeling in Tg2576 mice reveal gender-dependent molecular features preceding alzheimer-like pathologies. *Mol Neurobiol*, 2022:1–26.
- 25 Hainer S J, Bošković A, McCannell K N, *et al.* Profiling of pluripotency factors in single cells and early embryos. *Cell*, 2019, 177(5):1319–1329.
- 26 陈勇, 李柠岑, 陈波, 等. 针灸网络生物学. 中华中医药杂志, 2021, 36(11):6288–6293.
- 27 李柠岑, 郭义, 陈波, 等. “针刺网络药”——基于针刺网络调节特点的外泌体转化应用策略. 针刺研究, 2021, 46(6):464–468.
- 28 Goswami S, Walle T, Cornish A E, *et al.* Immune profiling of human tumors identifies CD73 as a combinatorial target in glioblastoma. *Nat Med*, 2020, 26(1):39–46.
- 29 Park S R, Namkoong S, Friesen L, *et al.* Single-cell transcriptome analysis of colon cancer cell response to 5-fluorouracil-induced DNA damage. *Cell Rep*, 2020, 32(8):108077.
- 30 Rayan N A, Kumar V, Aow J, *et al.* Integrative multi-omics landscape of fluoxetine action across 27 brain regions reveals global increase in energy metabolism and region-specific chromatin remodelling. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(11):4510–4525.

ScMulti-Omics Technology and its Application in Acupuncture Research in Perspective

Liu Liying, Wu Qiaofeng

(Acupuncture and Tuina School, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Abstract: Single-cell multimodal omics (scMulti-omics) technology is a cutting-edge biotechnique for identifying cell type specificity and exploring gene regulation of cellular processes. Based on the combined application of two or more single-cell omics, thirteen scMulti-omics patterns of multi-dimensional and multi-scale were formed. In this paper, we

proposed specific paths and strategies for constructing the database for scMulti-omics technology, preprocessing scMulti-omics data, and developing a prediction model. Combining scMulti-omics technology with acupuncture is a beneficial exploration for the modernization and advancement of inter-disciplinary Chinese medicine. The establishment of a prediction model of how acupuncture therapy regulates diseases using scMulti-omics data can infer the heterogeneous landscape of cell-level, which is anticipated to profoundly elucidate the multi-dimensional cell regulation mechanism of acupuncture in the treatment of diseases.

Keywords: Acupuncture, Traditional Chinese medicine, Single-cell multimodal omics, Single-cell spatial omics

(责任编辑: 李青)