



基于单细胞检测的临床转化新模式——临床人工智能单细胞

王向东, Charles A. Powell, 马勤, 樊嘉

引用本文:

王向东, Charles A. Powell, 马勤, 等. 基于单细胞检测的临床转化新模式——临床人工智能单细胞[J]. 中国临床医学, 2024, 31(5): 691-695.

WANG X D, Charles A. Powell, MA Q, et al. Clinical and translational mode of single-cell measurements: clinical artificial intelligent single-cell[J]. Chin J Clin Med, 2024, 31(5): 691-695.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20241086>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于深度学习的人工智能辅助肺腺癌胸水脱落细胞学诊断的方法

Deep learning for artificial intelligence aided cytological diagnosis on exfoliated adenocarcinoma cells of lung in pleural effusion
中国临床医学. 2022, 29(3): 396-400 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220658>

医学发展进程中人工智能相关的知识产权管理

Intellectual Property Management Related to Artificial Intelligence in the Process of Medical Development Chen Junyang¹, Hua Qian², Zhu Ziyang², Jin Jing², Wu Xiaodong², Huang Yufeng², Cheng Leilei¹
中国临床医学. 2021, 28(12月增刊): <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210658>

人工智能在神经介入诊疗中的应用前景

Application prospect of artificial intelligence in interventional neuroradiology
中国临床医学. 2020, 27(5): 727-729 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200276>

病区自动化智能与通行管理系统的建设与应用

Construction and application of automatic intelligent and traffic management system in ward
中国临床医学. 2021, 28(12月增刊): <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210658>

肿瘤-睾丸抗原联蛋白 $\alpha 2$ 在肝细胞癌中的表达及临床意义的多组学研究

Multi-omics study on the expression of cancer-testis antigen catenin alpha 2 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance
中国临床医学. 2021, 28(1): 27-35 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202336>

基于单中心的血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤的临床特征及预后分析

Clinical characteristics and prognosis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma based on single clinical center
中国临床医学. 2019, 26(1): 1-5 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190101>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20241086

· 专家述评 ·

基于单细胞检测的临床转化新模式——临床人工智能单细胞



王向东^{1,2,3}, Charles A. Powell⁴, 马 勤⁵, 樊 嘉^{6,7*}

1. 上海市临床生物信息学研究所, 上海 200030, 中国
2. 复旦大学临床生物信息学中心, 上海 200030, 中国
3. 复旦大学附属中山医院呼吸科, 上海 200032, 中国
4. 西奈山伊坎医学院肺部、重症监护和睡眠医学科, 纽约, 美国
5. 俄亥俄州立大学医学院生物医学信息系计算生物学与生物信息学部, 纽约, 美国
6. 复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科, 上海 200032, 中国
7. 复旦大学肝癌研究所, 复旦大学生物医学研究院, 癌变与侵袭原理教育部重点实验室, 上海 200030, 中国

[摘要] 随着单细胞检测技术的迅速发展和成熟, 单细胞生物学和病理学已成为了解疾病的新兴学科。然而, 解决临床医生提出的关于如何将单细胞检测应用于临床实践、将单细胞系统生物学的信号转化为明确的临床表型、并预测患者对治疗反应的问题至关重要。本文提出了一个称为“临床人工智能单细胞”(clinical artificial intelligent single-cell, caiSC)的新系统, 具有临床单细胞信息学的动态生成、人工智能分析、分子多模态参考模块储存、临床信息输入输出, 以及基于人工智能计算程序化的能力。该系统在单细胞水平上为临床诊断、监测和疾病预测提供可靠且快捷的信息。临床人工智能单细胞是将单细胞检测转化为临床应用、助力临床医生决策、改善医疗服务质量的重要里程碑。鉴于与临床人工智能单细胞相关生物技术的快速发展, 越来越多的证据支持“临床人工智能单细胞假说”实现的可能性。因此, 我们呼吁广大科学家和临床医生加大对临床人工智能单细胞的关注和研究, 相信临床人工智能单细胞将为临床分子医学的未来带来曙光。

[关键词] 人工智能; 基因测序; 医疗; 多组学; 单细胞生物学; 临床人工智能单细胞

[中图分类号] R 329.2 **[文献标志码]** A

Clinical and translational mode of single-cell measurements: clinical artificial intelligent single-cell

WANG Xiangdong^{1,2,3}, Charles A. Powell⁴, MA Qin⁵, FAN Jia^{6,7*}

1. Shanghai Institute of Clinical Bioinformatics, Shanghai 200030, China
2. Fudan University Center of Clinical Bioinformatics, Shanghai 200030, China
3. Department of Respiratory, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
4. Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA
5. Division of Computational Biology and Bioinformatics, Department of Biomedical Informatics, College of Medicine, The Ohio State University, New York, USA
6. Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
7. Liver Cancer Institute, Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion, Ministry of Education, Shanghai 200030, China

[Abstract] With rapid development and maturity of single-cell measurements, single-cell biology and pathology has become an emerging discipline to understand the disease. However, it is important to address concerns raised by clinicians as to how to apply single-cell measurements for clinical practice, translate the signals of single-cell systems biology into determination of clinical phenotype, and predict patient response to therapies. This paper proposes a new system coined as the clinical artificial intelligent single-cell (caiSC) with the dynamic generator of clinical single-cell informatics, artificial intelligent analyzers, molecular multimodal reference boxes, clinical inputs and outputs, and AI-based computerization. This system provides reliable and rapid information for impacting clinical diagnoses, monitoring, and prediction of the disease at the single-cell level. The caiSC represents

[收稿日期] 2024-10-08 **[接受日期]** 2024-10-10

[作者简介] 王向东, 博士, 教授. E-mail: xdwang@fucb.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: fan.jia@zs-hospital.sh.cn

an important step and milestone to translate the single-cell measurement into clinical application, assist clinicians' decision-making, and improve the quality of medical services. There is increasing evidence to support the possibility of the caiSC proposal, since the corresponding biotechnologies associated with caiSCs are rapidly developed. Therefore, we call the special attention and efforts from various scientists and clinicians on the caiSCs and believe that the appearance of the caiSCs can shed light on the future of clinical molecular medicine.

[Key Words] artificial intelligence; gene sequencing; medicine; multi-omics; single-cell biology; clinical artificial intelligent single-cell

自从 poly(A) 聚合酶链反应被评估用于无偏扩增 cDNA 代表单细胞所有多腺苷酸化 RNA 以来, 单细胞检测和分析技术经历了二十多年的快速发展和改进。目前, 基于单细胞测序和多组学的临床研究数量正在增加^[1]。通过比较基因组杂交检测, 可以识别单细胞染色体异常和 DNA 突变^[2]。从单细胞分离出 DNA 和 RNA 可进一步揭示同一单细胞的基因组和转录组特征, 以便后续评估细胞功能^[3]。随着单细胞研究的深入, 一系列关于单细胞的新概念被提出, 如“单细胞生物学”、“单细胞系统生物学”或“全单细胞模式”, 以发现和开发新型生物标志物和治疗靶点^[4]。在人类多个器官/组织中, 外周免疫细胞的单细胞转录组特征有助于临床医生了解突发的、不可控的感染疾病的分子机制, 如 2019 年暴发的冠状病毒病^[5]。基于不断增加的研究证据和理解的深入, 通过整合单细胞生物学、单细胞系统生物学和基于单细胞的医疗手段, 临床单细胞生物医学 (clinical single-cell biomedicine, cscBioMed) 正逐步成为一门新兴学科^[6]。

1 临床单细胞生物医学

临床单细胞生物医学涵盖了单细胞水平分子的发病机制、诊断、治疗以及疗效监测, 不仅从整体到细胞层面对疾病进行临床观察, 更是将多模态单细胞生物学知识转化成临床应用, 把细胞间相互作用和信号功能的理解转化为诊断与治疗的应用。例如, 在原发性和转移性肿瘤中, 外周非耗竭 CD8⁺T 细胞前体可能会转变为耗竭型 CD8⁺T 细胞, 或进一步转化为扩增的 Treg-FoxP3 或激活的效应记忆 T 细胞, 并迁移至组织^[7]。这些观察结果源于原发性结直肠癌及邻近正常组织、肠系膜淋巴结、肝脏转移灶以及邻近肝脏组

织、腹水和外周血中采集的免疫单细胞的分子表型和相互作用。外周免疫细胞反映了宿主全身健康的动态状况, 可以作为组织微环境免疫的评估指标。然而, 将单细胞检测应用于临床解析的主要挑战之一是需要对单细胞多组学的综合分子图谱进行标准化和优化, 精确高效地分析并提供临床报告。本文阐述了临床人工智能单细胞 (clinical artificial intelligent single-cell, caiSC) 作为模型或工作站的概念, 旨在将外周血免疫细胞的单细胞检测转化为血液学临床生化常规检测, 并提供对疾病性质、严重程度、持续时间和治疗响应的更广泛和更深入的理解和诊断。

2 临床人工智能单细胞

临床人工智能单细胞可定义为一个集成了临床信息学、分子多模态跨组学和单细胞水平数字化和自动程序化的系统, 并明确强调“临床”。其中, 阐述开发训练和验证数据集的方法, 以基于动态产生的新数据/新方法建立、确认和改进模型十分重要。临床人工智能单细胞主要由临床单细胞信息学动态生成器、人工智能单细胞 (artificial intelligent single-cell, aiSC)、临床生物化学与血液样本、系统临床输出/结果、自动机器学习功能以及参考模块箱组成 (图 1)。临床人工智能单细胞的设计原理是基于临床生物信息学理论, 整合临床表型组学与分子多组学^[8-10], 重要目标之一是提供分子意义相关的表型和亚群分类的定性和定量信息。人工智能单细胞可用于单功能、多功能和组学分析, 其完全依赖于参考模块箱的数量和种类, 并为疾病相关和特异性的指标、诊断和预测提供决定性影响。随着对单细胞生物学的认识不断丰富以及单细胞检测技术的快速发展, 临床人工智能单细胞的定义也会不断完

善更新。

临床人工智能单细胞中的通用容器是标准化后临床表观、分子多组学、评分系统和医疗记录的数字化信息学及单细胞检测的持续性产生器（图 1a），包含来自具有自动学习能力的已建立数据库及其分析产生的原始数据（图 1f）。临床描述性表型被转化为数字化和可计算的信息，这一过程高度依赖于表型细化、疾病理解和表型特异性。临床样品单细胞检测的标准化程序确保在

进入人工智能单细胞前，稳定和可重复地生成单细胞多模态数据，以及高质量的临床和分子表型（图 1b）。大量的分子多模态组学数据形成了单个分子的多模态参考模块（图 1c），如基于临床、分子特征和性质的临床表型网络、转录组调控网络、蛋白质相互作用网络、代谢网络和染色质稳定性。每个患者临床和分子表型进入人工智能单细胞后，通过相应的参考模块箱，自动进行筛选、绘图、分析和鉴定。

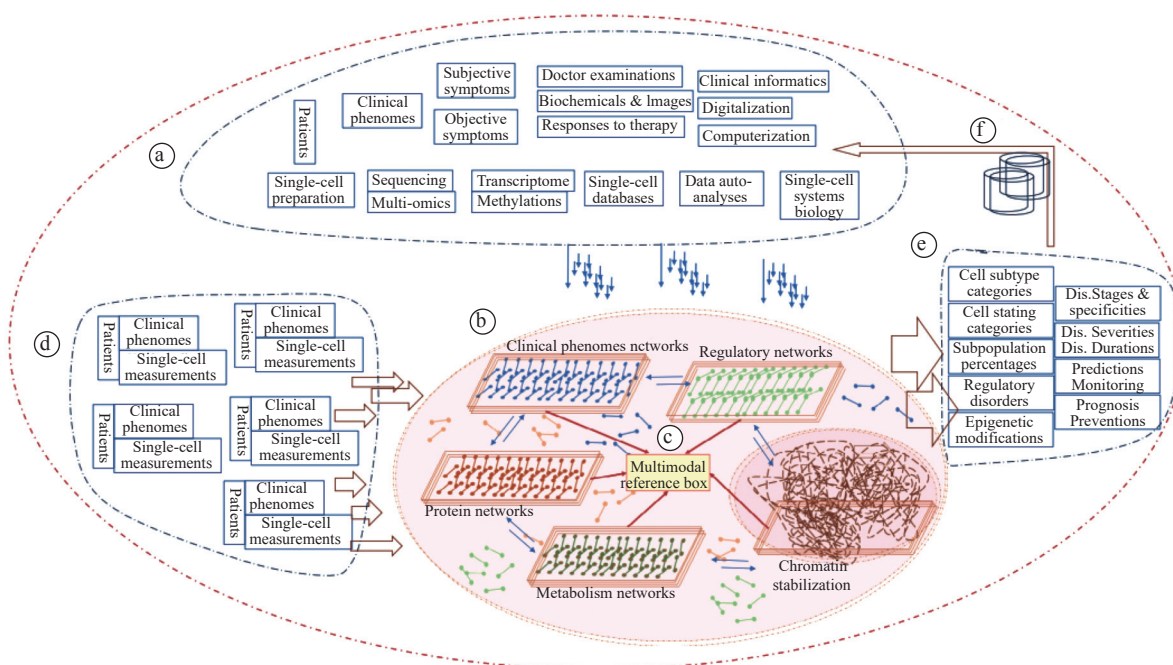


图 1 临床人工智能单细胞的 6 个关键部分示意图

Figure 1 A schematic representation of the six critical sections of the clinical artificial intelligent single-cell (caiSC)

a: Dynamic generator of clinical single-cell informatics as a source of clinical and molecular phenomes; b: Artificial intelligent single cell with various reference boxes as an operator of comprehensive data analyses and integrations; c: Intercommunication among multimodal reference boxes as a centre of multi/trans-omic data crossing; d: The input of clinical and molecular phenomes from the individual at the Department of Clinical Hematology and Biochemicals; e: The outputs from the artificial intelligent single-cell as the representatives of clinical outcomes; f: The machine-learning system with the capacity of re-storing and remembering.

与“全细胞模型”的概念不同，人工智能单细胞具有明确和特定的参考模块箱，由转录组学模块、多模块或集成模块，用于快速和精确分析，深入了解分子相互作用和实现标准化流程。人工智能单细胞可以应用多种手段处理同步性分析、模块间通信和多模态集成（图 1c）。例如，

循环免疫系统的多模态参考模块是用“加权最近邻法”分析构建^[11]。参考模块的数量随着方法的发展而增加，例如 RNA、DNA、转座酶可及性染色质（ATAC）、高通量染色体构象捕获（HiC）、甲基（Methyl）、T 细胞与 B 细胞抗原受体（TCR/BCR）、抗体衍生标签（ADT）或核酸酶

靶向切割和释放 (CUT&RUN) 的单细胞测序, 而质量取决于参考模块分析的精确度和自动化。依赖于参考模块的数量和类型的人工智能单细胞可作为单功能或多功能及组学图谱分析的平台。与单细胞生物学的概念不同, 人工智能单细胞包含一个疾病特异性的模块, 与分子和临床表型相关, 可提供疾病性质、严重程度和治疗反应的分子和亚型特征。在这些模块中, 参考映射算法可能在定义疾病相关细胞亚群, 处理来自患者源的巨大个体差异以及跨分子多模态等方面表现出独特的作用和影响力^[12]。单个或多个参考模块的强度和容量高度依赖于单细胞检测的集成平台/数据库的体积, 机器学习和深度挖掘的能力, 以及对细胞异质性的理解。

3 临床人工智能单细胞的意义

临床人工智能单细胞的系统建立和临床应用为临床血液学和生化检测, 特别是外周血免疫细胞的常规检查提供了新的见解和方法。例如, 基于每个要素的严重程度, 通过数字化评分系统将肺部疾病患者的临床表型和医疗信息学要素数字化, 并与相应个体样本的分子表型进行数字化整合^[13]。通过这一原理, 可以在常规检测新患者后, 收集外周免疫单细胞的临床表型、生物学功能和形态以及转录组学特征, 并将所有数据化的表型组学信息动态输入临床人工智能单细胞中, 作为新分析的数据 (图 1d)。通过多模态参考模块的分析和整合, 在临床所需的时间框架内给出细胞亚型/亚群的类别、功能状态和亚群百分比的结果报告 (图 1e)。每个单细胞亚型/状态的准确性高度依赖于代表细胞亚型/状态的细胞鉴定标志基因集 (cell identity marker gene panels, ciMGPs) 的识别。应对细胞鉴定标志基因集的来源进行追溯, 明确命名的分子依据; 明确不同亚型/状态的细胞鉴定标志基因集的可重复性和重叠性, 避免错误的细胞标记; 对细胞鉴定标志基因集的名称和命名进行全球标准化、规范化和统一化, 以便统一临床报告^[14-16]。通过整合和交叉多模态参考模块, 检出分子调控和表观遗传学修饰的紊乱, 表明潜在的信号通路相关的发病机制和临床表型出

现的分子依据 (图 1e)。

临床人工智能单细胞最重要的期望之一是提供疾病性质、特异性、分期、严重程度、持续时间、预测和预后的信息, 并通过与临床表型参考模块和临床诊断标准连接和整合, 帮助临床医生做出决策。临床表型结合临床人工智能单细胞报告将提高传统临床实践的准确性, 从而改善临床实践质量和患者预后。临床人工智能单细胞具有人工智能、自动机器学习和高效算法的能力, 能够摄取个体分析产生的新数据并生成全面的多组学/跨组学信息 (图 1f)。生成器不断丰富数据并增强通用容器的容量 (图 1a), 使数据量更大, 参考值更准确。临床人工智能单细胞最大的优势之一是基于人工智能的计算机化算法, 贯穿从动态产生器所建立的单细胞的每一个部分。该动态生成器是临床人工智能单细胞多模态参考模块中聚类数据的来源, 也是来自新患者的新多模态数据的持续接收器。以人工智能算法和策略为核心动力, 可以更有效、更精确地提升临床人工智能单细胞的数据收集、分析、集成和报告的能力。基于临床人工智能建模的原则^[17], 通过临床人工智能单细胞中 6 个模块的清晰智能设计, 人工智能的透明度和应用得到更新 (图 1)。该设计有助于分离和优化多模态数据, 用于模型训练和参考框的测试, 评估和检查临床人工智能单细胞的性能和建模, 以及临床人工智能单细胞输出的可重复性和准确性。

4 总结和展望

综上所述, 本文提出了一个“临床人工智能单细胞”新系统, 它包含临床单细胞信息学动态生成器、人工智能单细胞、分子多模态参考模块箱、临床输入输出功能, 以及基于人工智能的计算机程序化算法。该系统的目的是在单细胞水平上为临床诊断、检测和疾病预测提供更可靠和更快速的信息。临床人工智能单细胞是将单细胞检测转化为临床应用的重要进步。它能够助力临床医生决策, 提高医疗服务质量。而临床人工智能单细胞的可行性将随着相应生物技术的迅速发展被越来越多的证据支持。在此, 我们呼吁对临床

人工智能单细胞给予更多的关注,助力临床分子医学的发展。

伦理声明 无。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 王向东、Charles A. Powell、马勤、樊嘉:撰写和审核论文。

英文版原文已发表于 *Clinical and Translational Discovery* (2024年8月7日), 详见 <https://doi.org/10.1002/ctd2.353>。中文版已获得相关授权。

参考文献

- [1] BRADY G, ISCOVE N N. Construction of cDNA libraries from single cells[J]. *Methods Enzymol*, 1993, 225: 611-623.
- [2] KLEIN C A, SCHMIDT-KITTLER O, SCHARDT J A, et al. Comparative genomic hybridization, loss of heterozygosity, and DNA sequence analysis of single cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(8): 4494-4499.
- [3] KLEIN C A, SEIDL S, PETAT-DUTTER K, et al. Combined transcriptome and genome analysis of single micrometastatic cells[J]. *Nat Biotechnol*, 2002, 20(4): 387-392.
- [4] NIU F R, WANG D C, LU J P, et al. Potentials of single-cell biology in identification and validation of disease biomarkers[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(9): 1789-1795.
- [5] WILK A J, RUSTAGI A, ZHAO N Q, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19[J]. *Nat Med*, 2020, 26(7): 1070-1076.
- [6] LIU F M, LIU X Q, POWELL C A, et al. Initiative of clinical single-cell biomedicine in clinical and translational medicine[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(1): e1173.
- [7] LIU Y D, ZHANG Q M, XING B C, et al. Immune phenotypic linkage between colorectal cancer and liver metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(4): 424-437.
- [8] WU D J, WANG X D. Application of clinical bioinformatics in lung cancer-specific biomarkers[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34(2): 209-216.
- [9] WANG X D. Clinical trans-omics: an integration of clinical phenomes with molecular multiomics[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2018, 34(3): 163-166.
- [10] LOPES E C, SAWANT A, MOORE D, et al. Integrated metabolic and genetic analysis reveals distinct features of human differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(6): e1298.
- [11] HAO Y H, HAO S, ANDERSEN-NISSEN E, et al. Integrated analysis of multimodal single-cell data[J]. *Cell*, 2021, 184(13): 3573-3587.
- [12] LOTFOLLAHI M, HAO Y H, THEIS F J, et al. The future of rapid and automated single-cell data analysis using reference mapping[J]. *Cell*, 2024, 187(10): 2343-2358.
- [13] CHEN H, SONG Z J, QIAN M J, et al. Selection of disease-specific biomarkers by integrating inflammatory mediators with clinical informatics in AECOPD patients: a preliminary study[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(6): 1286-1297.
- [14] LIU X Q, WANG D C, POWELL C A, et al. Challenges of clinical translation from single-cell sequencing to measures in clinical biochemistry of haematology: definition of immune cell identities[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(9): e1401.
- [15] LIU X Q, XU G, CHEN C S, et al. Evaluation of pulmonary single-cell identity specificity in scRNA-seq analysis[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(12): e1132.
- [16] LIU X Q, ZHU Z H, WANG X D. Specificity and function of T cell subset identities using single-cell sequencing[J]. *Clin Transl Discov*, 2023, 3(3): e199.
- [17] NORGEOT B, QUER G, BEAULIEU-JONES B K, et al. Minimum information about clinical artificial intelligence modeling: the MI-CLAIM checklist[J]. *Nat Med*, 2020, 26(9): 1320-1324.

[本文编辑] 殷悦

引用本文

王向东, Charles A. Powell, 马勤, 等. 基于单细胞检测的临床转化新模式——临床人工智能单细胞[J]. *中国临床医学*, 2024, 31(5): 691-695.
WANG X D, Charles A. Powell, MA Q, et al. Clinical and translational mode of single-cell measurements: clinical artificial intelligent single-cell[J]. *Chin J Clin Med*, 2024, 31(5): 691-695.