

空间组学在结直肠癌肝转移中的研究进展

黄润泽^{1,2}, 靳鑫^{1,2}, 刘钦雨^{1,2}, 朱卫平¹

¹复旦大学附属肿瘤医院肝脏外科, 上海 200032; ²复旦大学上海医学院, 上海 200032

摘要: 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是我国高发率高死亡率的常见恶性肿瘤, 肝转移是其主要致死原因之一, 诊疗负担尤为严重。近年来新兴的空间组学技术为推进结直肠癌肝转移 (colorectal cancer liver metastasis, CRLM) 的精准治疗带来了新的希望。本文对现有的结直肠癌肝转移空间组学研究进行综述, 首先介绍结直肠癌肝转移的现状 & 现有研究手段, 并详述空间组学概念及其方法。其次对空间组学现有研究进行综合分析, 最后对其在结直肠癌肝转移方面的应用进行介绍和展望。

关键词: 结直肠癌, 肝转移, 空间组学, 空间转录组, 结直肠癌肝转移

Advances in research on spatial omics in colorectal liver metastasis

Runze Huang^{1,2}, Jin Xin Jin^{1,2}, Qinyu Liu^{1,2}, Weiping Zhu¹

¹Hepatobiliary surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China; ²Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, Chian

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is a common malignant neoplasm with a high morbidity and mortality, and liver metastasis is one of the leading causes of death, posing a substantial clinical burden. Over the past few years, the advent of novel spatial omics technologies has brought new hope for precision medicine in treating colorectal liver metastasis. This review begins by describing the current state of colorectal liver metastasis and current research approaches while elaborating on the concept and techniques for spatial omics. Next, this review comprehensively analyzes existing research using spatial omics technologies. This review concludes with a discussion of its use in colorectal liver metastasis and its future prospects.

Keywords: colorectal cancer, liver metastasis, spatial omics, spatial transcriptomics, colorectal liver metastasis

1. 引言

结直肠癌是全球第三大常见癌症和第四大癌症相关死亡原因⁽¹⁾, 由于其肠系膜引流的血液大部分都进入肝门静脉系统, 因而肝脏是结直肠癌最常见的转移部位⁽²⁾, 50% 以上的患者在一生中会发生肝转移, 这也是结直肠癌最主要的死亡原因⁽³⁾。在我国, 结直肠癌肝转移患病人数逐年上升, 研究表明约25%的患者在结直肠癌原发灶根治术后会发生肝转移, 其中绝大部分肝转移灶初期无法获得根治性切除。若经过治疗转为可切除或达到无疾病证据 (no evidence of disease, NED) 状态, 则这部分病人的中位生存期可提升28.1个月, 5年生存期可提升至52%⁽⁴⁾, 因此迫切需要对其转移机制、预测方法和诊治手段进行更

有效深入的研究。

近年来, 基于下一代测序 (next generation sequencing, NGS) 的单细胞测序 (single cell sequencing, scSeq) 技术得到了迅速发展和广泛应用, 为全面探究转移性癌症发生发展的分子机制带来了新的希望。其在单个细胞的水平上探究不同分子在疾病发生过程中扮演的角色, 以揭示生物体细胞和微环境间的异质性、增进对肿瘤细胞生物特征和演变过程的理解。然而, 单细胞测序的基础是分解了的细胞或细胞核, 缺少分子原位信息, 空间组学 (spatial omics, SO) 正为此而生。SO将目标分子在原生组织中的空间分布信息纳入考量, 进一步将疾病发展机制和细胞原始位置相关联, 更加全面地描述肿瘤细胞生物学特征, 并据此促进药物研究及其改良, 为癌症的预防监测和诊断治疗带来重要而深刻的全新见解。本文将对空间组学在结直肠癌肝转移中的应用研究进行综述。

2. 空间组学简介

空间组学由来已久, 自1838年Johannes Müller首次在光学显微镜下观察肿瘤细胞以来, 人们一直在试图了解

收稿日期: 2023-12-30; 修回日期: 2024-3-18

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 朱卫平/Weiping Zhu, E-mail: wpzhush@hotmail.com

本文编辑: 陈璐

癌症的本质及癌灶内异型细胞的组成信息⁽⁵⁾。原位杂交 (in situ hybridization, ISH) 等组织学染色法以及后来1941年免疫组织化学 (Immunohistochemistry, IHC) 的发展提供了辨别组织特征和蛋白质靶点的能力⁽⁶⁾。然而, ISH 和 IHC 等老一代技术的复用程度受到了观察过程中可区分染料数量的限制。为了进一步研究物质表达情况, 基于NGS的单细胞组学技术得到了充分发展, 将生物信息的剖析层面细化到单个细胞。但空间位置决定了细胞和 (或) 分子间的相互作用以及细胞所接收的信号, 许多分子通过细胞间相互作用或可溶性机制作用于邻近细胞, 单细胞技术因将细胞从原生环境中剥离而牺牲了这重要而关键的信息, 使得研究结果并不全面, 例如Joel Saltz等⁽⁷⁾在2018年发现肿瘤标本scSeq结果相同的病人有着不同的预后, 因为病人间肿瘤细胞和淋巴细胞的空间分布不同。为此, 瑞典皇家理工学院的Joakim Lundeberg制备了带有条形码的寡核苷酸载玻片, 可从完整的组织切片中捕获mRNA, 并根据条形码将每个转录本分配回样本中的特定空间位置, 破解了这一难题, SO也自此蓬勃发展⁽⁸⁾。

空间组学正处于发展黎明期, 其在疾病亚细胞层面的研究中表现出极大的潜力, 大量致力于绘制肿瘤细胞时空图谱⁽⁹⁾、验证瘤内细胞异质性的相关研究正在进行⁽¹⁰⁾。依靠空间组学, 我们能更好地理解病变细胞在分子机制和与周围正常细胞通信上的改变, 进一步确认肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 对癌细胞逃避免疫机制所起的作用, 将空间组学应用于结直肠癌肝转移的研究已成为近年来的热点。

2.1. 基本分类

空间组学发展和创新的基础是一系列空间单组学方法。根据获取标本信息的途径, SO可以分为基于成像和基于测序两大类⁽¹¹⁻¹⁴⁾。基于成像的SO通过显微镜下光学成像对目标分子进行空间图像描绘, 根据如何区分空间中目标分子类型, 又可分为基于原位杂交 (ISH) 的方法和基于原位测序 (in situ sequencing, ISS) 的方法。ISH通过碱基互补配对使探针与目标分子结合进行染色, ISS则通过连接测序 (sequencing by ligation, SBL) 直接对样本进行序列检测, 如Yu等⁽¹⁵⁾应用艾伦大脑图谱的ISH数据验证小鼠杏仁核中基因表达模式。基于测序的SO则从样本中原位捕获目标分子表达, 后通过NGS而非ISS进行数据分析。如Song等⁽¹⁶⁾结合NGS定量区域内RNA和蛋白质的表达, 进而进行空间蛋白质组和转录组分析。而依照不同的研究对象, 如细胞内分子, SO又可分为: 1、空间基因组学 (spatial genomics, SG) 2、空间染色质结构学 (spatial chromatin organization, SCO) 3、空间转录组学 (spatial transcriptomics, ST) 4、空间蛋白质组学 (spatial proteomics, SP) 5、空间代谢组学 (spatial metabolomics, SM) ⁽¹⁷⁾等。

2.2. 具体技术

Dario等⁽¹⁸⁾提出, 对样本进行SO分析, 主要经过以下四个步骤: 1、检测: 将寡核苷酸探针或经修饰的抗体与特定的一种或多种目标分子结合; 2、鉴定: 利用NGS、

质谱或ISS等技术识别目标分子; 3、测量: 基于成像的方法测量荧光探针的信号强度或计算每个区域的光斑数量; 而基于测序的方法通过归一化读数计数或使用独特的分子标识符来量化分子丰富度; 4、定位: 可通过成像方法直接确定分子空间位置, 也可通过条形码确定。

SO的技术手段繁多, 基于成像的方法主要通过光学显像来确定富集在细胞区室甚至高阶染色质结构中的特定分子, 包括smFISH、MERFISH等。这些方法历来具有最高的空间分辨率, 但在测序覆盖范围和总体通量方面受到限制⁽¹⁹⁾, 如因显像荧光团的光谱重叠, 导致可检测的基因数量有限; 某些较短的基因中探针结合位点数量有限, 导致信号不佳; 或由于分辨例如单个分子需要高数值孔径的显微镜物镜, 导致显像视野较小。而基于测序的方法根据处理特点又可进一步分为如下几类: 1、基于激光捕获显微切割 (Laser capture microdissection, LCM): 包括Tomo-seq、PIC等。这类方法通常利用精确聚焦的UV激光, 直接在冰冻或FFPE组织切片上进行切割, 获得目的区域的组织样品后进行高通量测序, 可以发现细胞亚群、精确定量组织结构组成成分等, 但在肿瘤学研究中少用; 2、基于空间条形码: 这类方法可以无偏差地进行全组学分子测序, 包括HDST、DBiT-seq等; 3、基于质谱: 包括CyTOF、MIBI等; 4、基于测序: 包括ISS、ATAC-RNA-seq等。这些方法能以相对较高的通量无偏差地捕获转录组等分子组级图谱, 但仍达不到亚细胞分辨率。

2.3. 实际应用

实际上, 对癌细胞进行空间分子测量的想法并不新鲜。早在2012年, Richard L Klemke就提出联合空间基因组等多种组学分析方法研究转移性癌症的特定转移特征和药物靶点⁽²⁰⁾。SG将DNA序列信息分配到细胞和亚细胞层面的空间位置, 从而定位肿瘤组织内特定基因组序列, 包括基因拷贝数改变和体细胞基因突变等, 如Zhao等⁽²¹⁾利用 Slide-DNAseq 对小鼠肺腺癌和人类结直肠癌切片中的肿瘤克隆体进行定位和定性, 揭示了肿瘤克隆群体间的空间组织差异性。SCO通过图像 (miFISH等) 或连接 (chromosome conformation capture等) 的方法在三维层面中绘制染色质原位结构, 以此探究其空间结构与基因组活性之间的关联⁽²²⁾, 评估染色质相互作用的稳定性⁽²³⁾及DNA和染色质间的互作关系⁽²⁴⁾。ST作为当今发展较为成熟、最为迅速的空间组学技术, 可以将基因表达情况进行空间定位, 生成带有组织坐标的基因表达计数表^(25,26), 进而验证特定基因的具体作用及与疾病的关联, 在转录组层面比较不同组织背景下个体间的表达差异, 进而探究环境等因素在癌细胞生长和肿瘤微环境形成中起的作用。如Stahl等⁽²⁷⁾对人乳腺癌标本进行空间转录组分析, 发现在浸润性导管癌中细胞外基质相关基因的表达量高, 而各导管原位癌间的基因表达异质性高; Goh等⁽²⁸⁾通过对肝、肾和肺组织进行数字空间图谱分析, 发现尤其在肝脏和肾脏中, COVID-19/HIV 死者具有独特的空间转录组表现: 死者仅在非肺组织中表现出T细胞减少和巨噬细胞增多的现象, 而各组织类型中自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和其他免疫细胞却没有明显数量差异; Zhou等⁽²⁹⁾通过病理学辅助的反卷积空间转录组数据确定

了具有不同组织学特征的肿瘤群和过渡态亚群,有力地证明了人类胰腺癌组织中 PanIN (pancreatic intraepithelial neoplasia, 胰腺上皮内瘤变)和ADM (acinar-to-ductal metaplasia, 腺泡导管化生)的存在; Wang等⁽³⁰⁾报告了乳腺癌中第一个全转录组表达形态学 (expression-morphology, EMO) 分析,这种经济、高效的方法可通过组织病理学图像预测肿瘤内部及肿瘤平均mRNA空间表达。基因的选择性表达是任何生物过程发生的前提,因此SG通过对基因组进行下游分析可以很好的评估基因表达情况,进而建立与疾病发生的具体联系。

与ST相似, SP和SM在传统分子生物学研究的基础上额外保留了空间信息,或运用CyTOF (Cytometry by time of flight, 飞行时间细胞计数法)⁽³¹⁾, Immuno-SABER (immunostaining with signal amplification by exchange reaction, 通过交换反应进行信号放大的免疫染色)⁽³²⁾等方法揭示三维层面下蛋白质的立体功能及相互作用,进一步丰富泛癌蛋白质组及细胞信号转导的研究;或运用MS (mass spectrum, 质谱)、DESI-IMS (Desorption electrospray ionization, 解吸电喷雾电离成像质谱)等方法绘制代谢产物在组织中的空间分布图像,探究代谢物及代谢通路与健康的关系。例如Keren等⁽³³⁾在亚细胞分辨率下同时量化三阴性乳腺癌患者中36种蛋白质的原位表达以分析肿瘤免疫微环境的组织结构, Kalxdorf等⁽³⁴⁾通过细胞表面热蛋白质组谱全面描述配体诱导的蛋白质丰度变化和细胞质膜热稳定性, Eckert等⁽³⁵⁾从SP中揭示了烟酰胺-N-甲基转移酶是基质中癌相关成纤维细胞分化和癌症进展的核心代谢调节因子并可作为治疗靶点等;又如Chen等⁽³⁶⁾通过对CRC患者粪便样本进行代谢组学分析设计出一种肠道微生物相关血清代谢物以准确区分结肠直肠癌异常的患者与正常个体, Sun等⁽³⁷⁾对胃癌组织样本进行了基于AFADESI-MSI等的SM和空间脂质组学研究以揭示瘤内代谢异质性及细胞的代谢相互作用,发现癌组织内发生了明显的脂质合成、代谢及免疫代谢重编程等。

实际上,空间组学的研究对象极广,许多研究将SO与单细胞组学、CRISPR-Cas9等⁽³⁸⁾强大技术联合运用,不断颠覆着对于肿瘤微环境的认知。

3. 空间组学在结直肠癌肝转移研究中的进展

尽管单细胞和多组学技术在转移性肠癌的诊断和治疗研究中取得了诸多突破性进展,但这些研究中缺乏的空间方位信息实际上是理解生命活动的关键基础。此外,由于肿瘤异质性的普遍存在,即便依靠单细胞多组学景观的描绘,仍难以全面解释这些异质性,从而实现对不同特征患者的精准医疗。因此,引入空间组学技术显得尤为必要。目前,空间组学已用于评估结直肠癌组织学分级工具的效能⁽³⁹⁾、鉴定肿瘤相关生物标志物⁽⁴⁰⁾、探索肿瘤微环境的免疫抑制作用⁽⁴¹⁾等多个方面,均取得了一定成果。

3.1. 肠癌肝转移的分子机制研究

恶性肿瘤的发生发展是一个多分子、多步骤的生物学过程,识别特定分子、信号通路和细胞间互作在致病过程中的具体作用,有助于推进肿瘤早期临床筛查和诊

治工作的进展。周等⁽⁴²⁾对4个CRLM同期切除的原发和转移灶样本进行ST测序并绘制空间转录组图谱,发现各样本中均存在明显的瘤内基因表达异质性,且肿瘤干细胞 (tumor stem cell, TSC) 在转移灶中显著富集,表明TSC可能在CRC转移过程中发挥着重要作用。Sathe等⁽⁴³⁾分析了14例微卫星稳定 (microsatellite stable, MSS) 的肝转移性CRC样本的单细胞转录组数据,并使用CODEX (codetection by indexing, 索引共检测) 多路成像研究这些细胞的空间特征,发现肝脏肿瘤微环境中普遍存在着免疫抑制,并且正是空间位置邻近的SPP1+巨噬细胞和癌症相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAF) 间发生的细胞间交流导致了这一现象的产生,为尤其是对免疫检查点治疗无效的MSS-CRLM患者开辟了新的治疗靶点。Qiao等⁽⁴⁴⁾借助C57BL/6小鼠模型研究CRLM的动态生长和肿瘤血管的生成过程,利用IHC (immunohistochemistry, IHC) 等技术分析发现F4/80+肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 的空间分布表现出典型的管状模式,表明其在肿瘤血管生成中发挥着重要的作用。Villemin等⁽⁴⁵⁾对四例CRLM样本进行ST测量并通过BulkSignal R包分析空间数据以推测细胞中配体受体作用网络,发现EGFR (epidermal growth factor receptor, 表皮生长因子) 在组织内广泛表达,表明其通路可能通过普遍或区域特异性表达的不同的配体被潜在激活。Lazarus等⁽⁴⁶⁾利用多重荧光免疫组织化学 (multiplex fluorescent immunohistochemistry, mFIHC) 对DNA错配修复 (mismatch repair, MMR) 缺失的转移性结直肠癌微环境进行空间表征,发现细胞毒性T淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTLs) 浸润增加且更多与上皮细胞 (epithelial cells, ECs) 接触并能提高总生存率,同时TME中抗原递呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 上PD-L1的表达增强了 Treg 的活性并抑制了 CTL和EC参与免疫反应以塑造独特的免疫微环境,提供了全新的治疗靶点和免疫治疗适应症。Wang等⁽⁴⁷⁾结合scRNA-seq、ST和IHC染色等方法绘制了CRC和CRLM细胞图谱,发现CD8_CXCL13和CD4_CXCL13细胞亚群在肝转移样本中显著增加并有助于提升患者预后,同时发现在肝转移瘤中富集的MCAM+成纤维细胞可能具有通过Notch信号促进CD8_CXCL13细胞生成的作用。以上研究进一步明确了CRLM发生发展过程中复杂的分子机制,为癌症治疗带来了新的希望。

3.2. 转移性肝癌治疗靶点研究

肝转移仍是CRC患者长期生存的主要障碍,多事件多方面的构成决定了转移发生过程的复杂性,但也为CRLM的治疗提供了广阔的可能性。在空间组学研究理念的帮助下,许多关键而重要的新靶点浮出水面,进一步拓展了SO的功能并展现了治愈转移性肝癌的新希望。Pennel等⁽⁴⁸⁾通过对1030名I-IV期CRC患者样本进行IHC等分析发现空间分布在肿瘤基质而非肿瘤细胞中的炎症趋化因子CXCL8的表达与肿瘤特异性生存 (cancer-specific survival, CSS) 的降低有关,且其受体CXCR2+的细胞与肝转移的发生有关,表明对于瘤体富含基质的CRC患者来说CXCL8/CXCR2可作为潜在的靶点以预防肿瘤转移的发生。Fleischer等⁽⁴⁹⁾对225例CRLM病人标本进行ST

和scRNA测序以检测不同HGPs (histopathological growth patterns, 组织病理学生长模式) 下肿瘤的细胞和分子特征, 观察到rHGP (replacement HGP, 替代型生长模式) 区内促进肿瘤侵袭性 (如FABP1, CLDN3等) 和WNT信号通路激活 (如EPCAM) 的标志物增加而dHGP区内加强肿瘤炎症反应的基因 (如IKBKB等) 表达上调, 并且在芽生血管的dHGP CRCLM 相应健康肝脏中发现了一种主要表达毛细血管亚型的内皮细胞, 这些细胞和分子特征揭示了依靠VCO (vessel co-option, 血管共生) 治疗CRLM的新靶点。Nguyen等⁽⁵⁰⁾利用IHC等方法测量CRLM小鼠肿瘤外围和中心的空间形态学和分子差异, 发现相对于肿瘤中心, 肿瘤外围有包括处于常氧状态且CD3 T细胞、调节性T细胞和巨噬细胞明显聚集等差异, 表明其可能是肿瘤外围细胞对VDAs (vascular disruptive agent, 抗血管生成药) 产生耐药的重要原因, 为正确用药提供了新的依据。Solís-Fernández等⁽⁵¹⁾对CRC肝肺转移模型进行SP测序发现一系列在丰度和空间分布方面出现较大变化的蛋白质, 并验证了SNX9、SCRIB等蛋白质在肝转移中的失调, 表明其可作为CRLM治疗的新靶点。Wu等⁽⁵²⁾对97例CRLM样本进行了ST和mIHC等检测绘制了时空图谱, 发现转移瘤免疫微环境发生了包括免疫抑制细胞大量富集等显著的时空重塑, 其中MRC1+ CCL18+ M2样巨噬细胞明显增多且其许多代谢通路 (如苯丙氨酸代谢) 活性急剧增加, 表明其在肝转移发生过程中可能具有重要作用, 同时NAC (neoadjuvant chemotherapy, 新辅助化疗) 重编程了有反应患者的瘤内免疫平衡 (如下调MRC1+CCL18+巨噬细胞代谢通路) 并激活全身抗肿瘤免疫反应, 增进了对NAC作用机制的理解并为靶向治疗CRLM提供了新的可能。

3.3. 结直肠癌肝转移预后评估

在所有发生肝转移的CRC患者中有超过三分之二最终死于肿瘤相关事件, 而即使联合了肿瘤切除术与系统辅助疗法也只有20%的患者能治愈, 仍有高达70%的患者会复发⁽⁵³⁻⁵⁵⁾, 因此建立系统可靠的预后指标并据此在疾病发展的不同阶段对患者实施正确恰当的治疗是极为必要的, 不仅强化了肿瘤的个体化精准治疗, 也加强了医疗资源的合理部署。Qi等⁽⁵⁶⁾提出了一个基于深度学习的框架用于自动分类和量化CRLM常规HE染色的全切片图像中的临床相关空间组织特征 (spatial organization features, SOF), 如空间中肿瘤-基质互作比、总肝细胞比和淋巴细胞浸润比等, 并依此建立了独立于当前临床风险评分的SOF风险评分模型, 为CRLM患者预后预测和风险分层提供了新的思路。Cortese等⁽⁵⁷⁾通过ST等分析发现具有促炎抗肿瘤作用的SERPINB2+单核巨噬细胞 (MoMφ) 较多聚集在侵袭边缘, 而具有抑制T细胞反应和促肿瘤作用的GPNMB+TAMs较多存在于肿瘤边缘和中心区, 后者因而更容易暴露于免疫抑制信号并处于有利于肿瘤生长的关键位置, 表明巨噬细胞标记物GPNMB可作为有力的负性CRLM预后指标。Wood等⁽⁵⁹⁾对41例CRLM样本进行IHC和ST等分析发现术后生存期较长的患者瘤体侵袭性边缘存在富含II型FN信号和MHCII类抗原呈递的适应性免疫细胞群, 而预后不良者调节性T细胞和中性粒细胞增多且瘤体中心存在丰富的Notch和TGFβ信号通路表达, 表明组织学

评估可作为CRLM患者预后评估的有力手段。

4. 总结与展望

归根结底, 肿瘤的发生及远处转移表明着细胞活动和分子作用发生了激烈而彻底的变化, 深入钻研单一机制或物质作用难以揭开癌细胞多端突变、广泛异质的全貌, 同时耐药性及死亡率的存在也要求着更为精准特异的个体化治疗。空间组学作为一个多学科多领域交叉融合的新兴平台, 提供了与以往二维研究方法截然不同的思维方式和开阔视野。

然而, 空间组学目前还处于黎明时分, 仍存在许多缺点和不足。首先, 生物标本的数据获取技术有待进一步优化, 组织切片是目前最为常用的病理采集手段, 为获取更完整的疾病生物学信息, 可复用的、准确的原位全切片数据获取方案及高效的数据处理工具有待开发, 同时高通量、厘米级别的数据视野和跨组学的数据获取模式也是未来的发展方向。其次, 高昂的技术价格和严苛的标本要求为空间组学研究设置了较高的门槛, 未来标本的预处理方法和检验费用应当使所有有必要的研究都得以开展。此外, 空间组学内及组学间的联合应用也存在诸多挑战, 如组蛋白PTMs目前一次只能检测到单个或少数几个标记, 蛋白质组分析仍然基于抗体并因此限制了同时分析蛋白质的数量, 不同组学图像可达到的空间分辨率不一限制了高精度多组学数据图谱的获取等。

以往的研究已经初步确定了CRLM发生的主要步骤、肿瘤微环境的作用以及各种信号通路的重要性。然而肿瘤免疫微环境、HGPs等新理念的提出和不断发生的肿瘤耐药表明CRLM发生发展的分子机制仍有很大的探索空间。癌症的预防、监测、筛查和早期诊断是降低患病率和死亡率的重要手段, 因此未来的工作还应包含根据分子机制和临床特征对患者实施疾病预测和预后分层。同时手术和药物的联合治疗及多学科合作也将更有利于提高结直肠癌肝转移的生存率。此外, 临床数据表明术后肿瘤复发仍是令人头疼的问题之一, 因此对肿瘤切除术后的患者进行肿瘤标志物等癌症信息的严密监控并进行术后辅助治疗是极为必要的。纳米刀和纳米药物等纳米技术也有可能成为治疗转移性CRC的新希望。

总之, 在各种新兴空间组学技术和先进研究理念大放异彩的当下, 结直肠癌肝转移患者面临的许多问题都应能得到解决, 剖析更为详细的细胞发病机制、制定更为准确的疾病分层策略、实施更为合理的个体化精准治疗就在当下。我们相信, 随着越来越多科学研究和临床试验的开展, 毫无疑问, 更加全面、准确的癌症治疗范式就在不远处。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 无。

参考文献

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, *et al.* Global Cancer Incidence

- and Mortality Rates and Trends – An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:16-27.
2. Tauriello DV, Calon A, Lonardo E, *et al.* Determinants of metastatic competency in colorectal cancer. *Mol Oncol.* 2017;11:97-119.
 3. Zarour LR, Anand S, Billingsley KG, *et al.* Colorectal Cancer Liver Metastasis: Evolving Paradigms and Future Directions. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3:163-173.
 4. 朱德祥,任黎,许剑民. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2023版). *消化肿瘤杂志(电子版).* 2023;15:86-99.
 5. Mathew RP, Basti RS, Suresh HB. A rare case of malignant giant phyllodes tumour with retrosternal extension and pericardial invasion. *BJR Case Rep.* 2016;2:20150357.
 6. Coons AH, Creech HJ, Jones RN. Immunological Properties of an Antibody Containing a Fluorescent Group. *Exp Biol Med.* 1941;47:200-202.
 7. Saltz J, Gupta R, Hou L, *et al.* Spatial Organization and Molecular Correlation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes Using Deep Learning on Pathology Images. *Cell Rep.* 2018;23:181-193.
 8. Eisenstein M. Seven technologies to watch in 2022. *Nature.* 2022;601:658-661.
 9. Wei X, Fu S, Li H, *et al.* Single-cell Stereo-seq reveals induced progenitor cells involved in axolotl brain regeneration. *Science.* 2022;377:eabp9444.
 10. Goyette MA, Lipsyc-Sharf M, Polyak K. Clinical and translational relevance of intratumor heterogeneity. *Trends Cancer.* 2023;9:726-737.
 11. Waylen LN, Nim HT, Martelotto LG, *et al.* From whole-mount to single-cell spatial assessment of gene expression in 3D. *Commun Biol.* 2020;3:602.
 12. Method of the Year 2020: spatially resolved transcriptomics. *Nat Methods.* 2021;18:1.
 13. Lewis SM, Asselin-Labat ML, Nguyen Q, *et al.* Spatial omics and multiplexed imaging to explore cancer biology. *Nat Methods.* 2021;18:997-1012.
 14. Moses L, Pachter L. Museum of spatial transcriptomics. *Nat Methods.* 2022;19:534-546.
 15. Yu B, Zhang Q, Lin L, *et al.* Molecular and cellular evolution of the amygdala across species analyzed by single-nucleus transcriptome profiling. *Cell Discov.* 2023;9:19.
 16. Song X, Xiong A, Wu F, *et al.* Spatial multi-omics revealed the impact of tumor ecosystem heterogeneity on immunotherapy efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with bispecific antibody. *J Immunother Cancer.* 2023;11:e006234.
 17. Akhoundova D, Rubin MA. Clinical application of advanced multi-omics tumor profiling: Shaping precision oncology of the future. *Cancer Cell.* 2022;40:920-938.
 18. Bressan D, Battistoni G, Hannon GJ. The dawn of spatial omics. *Science.* 2023;381:eabq4964.
 19. Larsson L, Frisén J, Lundeberg J. Spatially resolved transcriptomics adds a new dimension to genomics. *Nat Methods.* 2021;18:15-18.
 20. Klemke RL. Trespassing cancer cells: 'fingerprinting' invasive protrusions reveals metastatic culprits. *Curr Opin Cell Biol.* 2012;24:662-669.
 21. Zhao T, Chiang ZD, Morriss JW, *et al.* Spatial genomics enables multi-modal study of clonal heterogeneity in tissues. *Nature.* 2022;601:85-91.
 22. Takei Y, Yun J, Zheng S, *et al.* Integrated spatial genomics reveals global architecture of single nuclei. *Nature.* 2021;590:344-350.
 23. Dekker J, Rippe K, Dekker M, *et al.* Capturing chromosome conformation. *Science.* 2002;295:1306-1311.
 24. Kaya-Okur HS, Wu SJ, Codomo CA, *et al.* CUT&Tag for efficient epigenomic profiling of small samples and single cells. *Nat Commun.* 2019;10:1930.
 25. Rao A, Barkley D, França GS, Yanai I. Exploring tissue architecture using spatial transcriptomics. *Nature.* 2021;596:211-220.
 26. Asp M, Bergenstråhle J, Lundeberg J. Spatially Resolved Transcriptomes-Next Generation Tools for Tissue Exploration. *Bioessays.* 2020;42:e1900221.
 27. Ståhl PL, Salmén F, Vickovic S, *et al.* Visualization and analysis of gene expression in tissue sections by spatial transcriptomics. *Science.* 2016;353:78-82.
 28. Goh D, Lee JN, Tien T, *et al.* Comparison between non-pulmonary and pulmonary immune responses in a HIV decedent who succumbed to COVID-19 [published correction appears in *Gut.* 2022;71:e8].
 29. Cui Zhou D, Jayasinghe RG, Chen S, *et al.* Spatially restricted drivers and transitional cell populations cooperate with the microenvironment in untreated and chemo-resistant pancreatic cancer. *Nat Genet.* 2022;54:1390-1405.
 30. Wang Y, Kartasalo K, Weitz P, *et al.* Predicting Molecular Phenotypes from Histopathology Images: A Transcriptome-Wide Expression-Morphology Analysis in Breast Cancer. *Cancer Res.* 2021;81:5115-5126.
 31. Winkels H, Ehinger E, Vassallo M, *et al.* Atlas of the Immune Cell Repertoire in Mouse Atherosclerosis Defined by Single-Cell RNA-Sequencing and Mass Cytometry. *Circ Res.* 2018;122:1675-1688.
 32. Saka SK, Wang Y, Kishi JY, *et al.* Immuno-SABER enables highly multiplexed and amplified protein imaging in tissues. *Nat Biotechnol.* 2019;37:1080-1090.
 33. Keren L, Bosse M, Marquez D, *et al.* A Structured Tumor-Immune Microenvironment in Triple Negative Breast Cancer Revealed by Multiplexed Ion Beam Imaging. *Cell.* 2018;174:1373-1387.e19.
 34. Kalxdorf M, Günthner I, Becher I, *et al.* Cell surface thermal proteome profiling tracks perturbations and drug targets on the plasma membrane. *Nat Methods.* 2021;18:84-91.
 35. Eckert MA, Coscia F, Chryplewicz A, *et al.* Proteomics reveals NNMT as a master metabolic regulator of cancer-associated fibroblasts. *Nature.* 2019;569:723-728.
 36. Chen F, Dai X, Zhou CC, *et al.* Integrated analysis of the faecal metagenome and serum metabolome reveals the role of gut microbiome-associated metabolites in the detection of colorectal cancer and adenoma. *Gut.* 2022;71:1315-1325.
 37. Sun C, Wang A, Zhou Y, *et al.* Spatially resolved multi-omics highlights cell-specific metabolic remodeling and interactions in gastric cancer. *Nat Commun.* 2023;14:2692.
 38. Dhainaut M, Rose SA, Akturk G, *et al.* Spatial CRISPR genomics identifies regulators of the tumor microenvironment. *Cell.* 2022;185:1223-1239.e20
 39. Wood CS, Pennel KAF, Leslie H, *et al.* Spatially Resolved Transcriptomics Deconvolutes Prognostic Histological Subgroups in Patients with Colorectal Cancer and Synchronous Liver Metastases. *Cancer Res.* 2023;83:1329-1344.
 40. Roelands J, van der Ploeg M, Ijsselsteijn ME, *et al.* Transcriptomic and immunophenotypic profiling reveals molecular and immunological hallmarks of colorectal cancer tumorigenesis. *Gut.* 2023;72:1326-1339.
 41. Qi J, Sun H, Zhang Y, *et al.* Single-cell and spatial analysis reveal interaction of FAP+ fibroblasts and SPP1+ macrophages in colorectal cancer. *Nat Commun.* 2022;13:1742.
 42. 周乐其. 基于空间转录组技术的结直肠癌肝转移肿瘤内异质性及肿瘤干细胞研究. *中国人民解放军海军军医大学.* 2023;DOI:10.26998/d.cnki.gjyu.2022.000031.
 43. Sathe A, Mason K, Grimes SM, *et al.* Colorectal Cancer Metastases in the Liver Establish Immunosuppressive Spatial

- Networking between Tumor-Associated SPP1+ Macrophages and Fibroblasts. *Clin Cancer Res.* 2023;29:244-260.
44. Qiao T, Yang W, He X, et al. Dynamic differentiation of F4/80+ tumor-associated macrophage and its role in tumor vascularization in a syngeneic mouse model of colorectal liver metastasis. *Cell Death Dis.* 2023;14:117.
45. Villemain JP, Bassaganyas L, Pourquier D, et al. Inferring ligand-receptor cellular networks from bulk and spatial transcriptomic datasets with BulkSignalR. *Nucleic Acids Res.* 2023;51:4726-4744.
46. Lazarus J, Maj T, Smith JJ, et al. Spatial and phenotypic immune profiling of metastatic colon cancer. *JCI Insight.* 2018;3:e121932.
47. Wang F, Long J, Li L, et al. Single-cell and spatial transcriptome analysis reveals the cellular heterogeneity of liver metastatic colorectal cancer. *Sci Adv.* 2023;9:eadf5464.
48. Pennel KA, Quinn JA, Nixon C, et al. CXCL8 expression is associated with advanced stage, right sidedness, and distinct histological features of colorectal cancer. *J Pathol Clin Res.* 2022;8:509-520.
49. Fleischer JR, Schmitt AM, Haas G, et al. Molecular differences of angiogenic versus vessel co-opting colorectal cancer liver metastases at single-cell resolution. *Mol Cancer.* 2023;22:17.
50. Nguyen L, Fifis T, Malcontenti-Wilson C, et al. Spatial morphological and molecular differences within solid tumors may contribute to the failure of vascular disruptive agent treatments. *BMC Cancer.* 2012;12:522.
51. Solís-Fernández G, Montero-Calle A, Martínez-Useros J, et al. Spatial Proteomic Analysis of Isogenic Metastatic Colorectal Cancer Cells Reveals Key Dysregulated Proteins Associated with Lymph Node, Liver, and Lung Metastasis. *Cells.* 2022;11:447.
52. Wu Y, Yang S, Ma J, et al. Spatiotemporal Immune Landscape of Colorectal Cancer Liver Metastasis at Single-Cell Level. *Cancer Discov.* 2022;12:134-153.
53. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol.* 2007;25:4575-4580.
54. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230:309-321.
55. House MG, Kemeny NE, Gönen M, et al. Comparison of adjuvant systemic chemotherapy with or without hepatic arterial infusional chemotherapy after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg.* 2011;254:851-856.
56. Qi L, Liang JY, Li ZW, et al. Deep learning-derived spatial organization features on histology images predicts prognosis in colorectal liver metastasis patients after hepatectomy. *iScience.* 2023;26:107702.
57. Cortese N, Carriero R, Barbagallo M, et al. High-Resolution Analysis of Mononuclear Phagocytes Reveals GPNMB as a Prognostic Marker in Human Colorectal Liver Metastasis. *Cancer Immunol Res.* 2023;11:405-420.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 黄润泽, 靳鑫, 刘钦雨, 朱卫平. 空间组学在结直肠癌肝转移中的研究进展. *医学新视角.* 2024;1(3):126-131. doi:10.5582/npjm.2024.01007
- Runze Huang, Jin Xin Jin, Qinyu Liu, Weiping Zhu. Advances in research on spatial omics in colorectal liver metastasis. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(3):126-131. doi:10.5582/npjm.2024.01007