
新技术有望叩开疾病研究的“黑匣子”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35323.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

新技术有望叩开疾病研究的“黑匣子”。8月28日，由华大生命科学研究院牵头建设的基因组多维解析技术全国重点实验室联合多家机构，在《细胞》发布最新版本的时空组学技术Stereo-seq V2。该技术成功解决了困扰医学界多年的福尔马林固定石蜡包埋（FFPE）样本分析难题，首次实现了在同一张组织切片上，同时对人体细胞和入侵微生物的基因活动进行高分辨率现场直播。

该技术如同一把万能钥匙，有望打开医学界存档临床病理样本的黑匣子，唤醒沉睡的医学宝藏，推动生命科学研究从看见细胞到看懂细胞与微生物战场的精准医学时代。

修复病理样本信息

FFPE（福尔马林固定石蜡包埋）是一种经典的生物组织保存技术，可以理解为制作组织标本琥珀。在世界各地的医院病理科，保存着海量的FFPE样本，医生从患者身上取下病理组织（如肿瘤活检），先用福尔马林溶液将其定格，再用石蜡包裹，使其能在室温下长期保存。通过切片，科学家们可以从这些样本中提取出DNA、RNA和蛋白质等组学信息进行疾病研究。

然而，FFPE样本因经过福尔马林溶液固定和石蜡包埋，在得到保存的同时，病理组织中的遗传物质尤其是RNA亦造成了严重的破坏。传统处理FFPE样本的方法大多采用预先设计基因探针，与RNA进行杂交捕获，但存在靶向性限制、灵敏度有限、无法原位关联微生物等难题，难以有效读取其中的信息，阻碍了后续的病理研究。

如何解锁这些保存着病理组织的时间胶囊，再现病理样本信息，成为精准医疗领域亟待解决的难题。

针对FFPE样本RNA降解严重、分子交联、信息捕获不全等难题，来自华大的研究团队开发出了Stereo-seq V2技术。相比起2020年华大发布的时空组学技术Stereo-seq，该技术在继承原有版本的单细胞分辨率与超大视野的基础上，实现了多项关键技术升级，不仅能够全面解锁FFPE样本、捕获全种类的RNA分子，还能同步解析宿主与微生物转录组。

这项技术就像一位‘文物修复专家’，可以无偏的捕捉FFPE样本中的RNA片段，即使在RNA完整性较差的条件下，依然能够清晰绘制肿瘤内部的基因表达地图，精确区分出癌区、免疫细胞浸润区和坏死区。论文共同通讯作者兼第一作者、华大生命科学研究院专项科学家李杨说道，这能让科研人员从病理组织中检测更多的基因，发现大量以往被忽略的微小信息，重现病理样本信息。

绘制细胞与细菌的高清战场地图

最大的技术挑战是如何在FFPE样本实现高效、无偏的RNA捕获。传统技术方法在FFPE样本捕获效率极低，要么通量低、要么有靶向限制。李杨回忆道。

为此，研究团队突破性地采用随机引物介导的原位捕获与连接方案，通过巧妙设计带有定位标识的连接探针，使随机引物延伸后的cDNA片段能够被芯片捕获。经多轮优化引物长度、杂交条件、酶反应体系等，最终在保证单细胞级别分辨率的同时，大幅提升了捕获效率和样本适应性。

另外，在感染性疾病和肿瘤样本中，如何看清人体细胞与病原体之间的互动，对疾病研究具有重要意义。研究人员运用Stereo-seq V2技术，实现了在不预设目标的情况下，同时捕获并定位样本中所有人类基因和微生物的RNA。这相当于为科学家提供了一张超高分辨率的战场实时地图，上面清晰地标出了我方部队（各类免疫细胞）的部署，以及敌军（各类病原体）的藏身之处和活动轨迹。

例如，在对结核病患者的肺部FFPE样本分析中，研究人员通过该技术不仅清晰看到了肺部不同区域的免疫细胞分布状态，还精准定位了结核杆菌的藏匿位置，甚至发现了一群聚集在细菌周围、正在活跃产生抗体的B细胞，如同给人体细胞和结核菌做了一次空间CT。这种敌我同察的能力，是以往技术无法实现的，有望为疫苗和抗体药物研发提供精准靶标。

叩开生命科学黑匣子

该研究历时三年，联合了来自华大、中国科学院微生物研究所、上海市肺科医院、中国科学院基础医学与肿瘤研究所、同济大学等多个单位的团队，形成了技术开发-样本提供-生物学阐释-临床验证的全链条协同模式。

在合作过程中，我们通过整合各家单位优势，定期开展学术研讨会、数据共享、联合攻关关键技术瓶颈，实现了技术突破到多种疾病类型应用的快速迭代，为叩开生命科学的‘黑匣子’提供了重要工具。李杨介绍。

据介绍，在临床应用层面，Stereo-seq V2有望在多个领域发挥作用。例如，在肿瘤精准医疗领域，医生将能够通过分析乳腺癌等样本，识别出与患者预后密切相关的基因拷贝数变异，甚至发现导致耐药的新型基因剪接异构体，从而为个性化治疗提供决策依据。

对于棘手的感染性疾病，该技术有望直接在组织切片上定位疑难病原体，并评估宿主的免疫反应，指导精准用药；在抗体药物研发方面，该技术能够快速发现并定位病原体特异性中和抗体克隆，加速抗体药物筛选。此外，Stereo-seq V2的解析能力也将进一步推动神经科学和发育生物学等领域的发展，助力科学家们对珍贵的存档脑组织等样本进行高分辨率空间图谱分析。

Stereo-seq V2不仅是一项技术升级，更是一个强大的生命数据引擎，它将驱动基础研究、临床诊断和新药研发进入一个更加精准、全面和原位的空间多组学时代。基因组多维解析技术全国重点实验室主任、华大集团首席研究员徐讯表示。未来，研究团队将进一步推进Stereo-seq V2技术的

临床转化工作。例如，与多家医院合作开发基于FFPE的肿瘤微环境分型、感染病原体空间诊断等产品；通过原位筛选病原或肿瘤特异性抗体序列，加速抗体药物发现；开发配套试剂盒与自动分析软件，降低技术使用门槛，促进技术普及等。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.08.008>

作者：李杨等 来源：《细胞》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发