

引文格式:

姚芳, 徐志明, 王利, 等. 单细胞多模态组学技术原理及应用 [J]. 集成技术, 2026, 15(1): 1-13.

Yao F, Xu ZM, Wang L, et al. Principles and applications of single-cell multimodal omics technologies [J]. Journal of Integration Technology, 2026, 15(1): 1-13.

单细胞多模态组学技术原理及应用

姚芳^{1,2,3*} 徐志明^{4*} 王利^{2,3*} 徐舒^{4*}

¹(中国科学院深圳先进技术研究院 深圳 518055)

²(中国医学科学院阜外医院深圳医院 心血管疾病全国重点实验室 深圳 518057)

³(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心血管疾病
全国重点实验室 北京 100037)

⁴(深圳市光明区人民医院 肿瘤中心 深圳 518106)

摘要 单细胞多模态组学技术作为近年生命科学领域的革命性方法, 突破了传统群体细胞研究以及专注于孤立分析的单一模态组学的局限, 能在单个细胞水平上同时解析基因组、转录组、表观遗传组和蛋白质组等多层信息。本文系统综述了单细胞多模态组学技术的核心原理、方法学特征及其在生物医学研究领域的广泛应用。首先, 本文介绍了单细胞多模态组学技术的基本概念; 其次, 详细阐述了基因组-转录组、表观遗传组-转录组和蛋白质组-转录组联合测序的关键技术原理; 最后, 探讨了单细胞多模态组学技术在肿瘤异质性、发育生物学、神经科学研究和精准医疗等领域的应用, 并讨论了当前面临的技术挑战和未来发展方向。

关键词 单细胞; 多模态组学; 细胞图谱; 生物医学研究

中图分类号 [Q291]; [R34] 文献标志码 A doi: 10.12146/j.issn.2095-3135.20250630002

CSTR: 32239.14.j.issn.2095-3135.20250630002

Principles and Applications of Single-Cell Multimodal Omics Technologies

YAO Fang^{1,2,3*} XU Zhiming^{4*} WANG Li^{2,3*} XU Shu^{4*}

¹(Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

²(State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Shenzhen Hospital, Chinese Academy of
Medical Sciences, Shenzhen 518057, China)

³(State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of
Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

⁴(Cancer Center, Shenzhen Guangming District People's Hospital, Shenzhen 518106, China)

*Corresponding Authors: biofangyao@163.com; zm.xu@siat.ac.cn; wangl@pumc.edu.cn; selflearner@126.com

Abstract Single-cell multimodal omics technologies have emerged as a revolutionary approach in the life

收稿日期: 2025-06-30 修回日期: 2025-09-19

基金项目: 深圳市医学研究专项 (A2303052); 中国博士后科学基金项目 (2023M743677)

作者简介: 姚芳 (通讯作者), 博士, 研究方向为基于多组学技术研究心血管疾病, E-mail: biofangyao@163.com; 徐志明 (通讯作者), 博士, 教授, 研究方向为肿瘤筛查和免疫治疗, E-mail: zm.xu@siat.ac.cn; 王利 (通讯作者), 博士, 教授, 研究方向为心血管发育与疾病的分子机制, E-mail: wangl@pumc.edu.cn; 徐舒 (通讯作者), 博士, 主任医师, 研究方向为肿瘤微环境与肿瘤细胞临床治疗, E-mail: selflearner@126.com.

sciences, overcoming the limitations of traditional bulk-cell studies and single-modal omics focusing on isolated analyses. These cutting-edge techniques enable simultaneous interrogation of multiple molecular layers—including genome, transcriptome, epigenome, and proteome—at single-cell resolution. This review provides a comprehensive overview of the fundamental principles, methodological features, and broad biomedical applications of single-cell multimodal omics. We first introduce the basic concepts of these technologies, followed by detailed explanations of key technical principles underlying genome-transcriptome co-profiling, epigenome-transcriptome joint sequencing, and proteome-transcriptome integrated analysis. Furthermore, we explore their applications across diverse fields such as tumor heterogeneity studies, developmental biology, neuroscience research, and precision medicine, while also discussing current technical challenges and future directions.

Keywords single-cell; multimodal omics; cell atlas; biomedical research

Funding This work is supported by Shenzhen Medical Research Fund (A2303052); China Postdoctoral Science Foundation (2023M743677)

1 引 言

传统组学研究以组织或者大量细胞为基础，将混杂的群体细胞作为单一样本进行分析，能在一定程度上反映组织的分子学特征，但精度有限，掩盖了细胞间的分子异质性和功能异质性，单细胞技术则打开了观察细胞多样性的窗口。单细胞组学技术的发展起始于单细胞 RNA 测序 (scRNA-seq)^[1]，能解析细胞的转录组异质性，并能揭示复杂组织中未知的细胞类型或细胞状态，挖掘到一系列具有临床应用价值的新机制与新靶点^[2-5]。研究发现，将单细胞 RNA 测序与其他生物分子表征 (如蛋白质图谱) 相结合，可提供超越单一技术叠加的信息价值。例如：在测序前使用非破坏性检测方法 (如流式细胞术)，可将细胞表面蛋白的表达水平与转录组数据关联，从而实现 RNA 与蛋白质水平的联合分析；通过物理分离细胞组分 (如细胞质 mRNA 与细胞核基因组)，可并行测量同一细胞不同分子层面的特征，从而在相同细胞中实现转录组与基因组的互补性基因分

型^[6]。这些尝试奠定了单细胞多模态组学的基础，推进了单细胞多模态组学技术的发展与应用。

单细胞多模态组学的核心在于同时捕获单个细胞中多个分子层面的信息，包括基因组变异、转录组表达、表观遗传调控和空间定位等，从而精准挖掘其中的因果调控关系^[7]。2019 年，*Nature Methods* 期刊将单细胞多模态组学技术评为年度技术，这项技术在揭示细胞功能、解析转录组关联及记录动态生物学事件方面具有重要作用^[6]。例如，在儿科急性淋巴细胞白血病中，Zachariadis 等^[8]通过直接核标签和 RNA 测序 (Direct nuclear tagmentation and RNA-sequencing, DNTR-seq)，在单个细胞中实现同步的全基因组与转录组测序，鉴定了具有遗传拷贝数变异和相关转录干扰的微小亚克隆，揭示了这些亚克隆在药物选择压力下表现出不同的耐受性。

近年来，单细胞多模态组学技术不断突破，从最初的单模态分析发展到如今的多模态整合。按照捕获多层次分子的技术路线，单细胞多模态

组学技术可分为 3 类: (1) 基于物理分离的策略, 如 G&T-seq 通过 oligo (dT) 磁珠分离 mRNA 与 DNA^[9]; (2) 基于预扩增和拆分的策略, 如 SIDR-seq 联合预扩增后分选^[10]; (3) 基于组合索引 (combinatorial indexing strategy) 的策略, 如 sci-L3-RNA/DNA 通过多轮条形码标记实现多模态组学检测^[11]。如图 1 所示, 按照多模态的组合, 单细胞多模态组学技术主要可分为 3 类: (1) 转录组-基因组整合, 如 G&T-seq 同时捕获单个细胞 mRNA 与 DNA, 分别进行测序^[9]; (2) 转录组-表观遗传组整合, 如 SNARE-seq 同时捕获单个细

胞的 mRNA 与染色质可及性^[12]; (3) 转录组-蛋白组整合, 如 CITE-seq 通过生物素化 DNA 条形码标记的抗体偶联物对单细胞进行标记, 对 mRNA 与细胞表面蛋白分别构建转录组文库和蛋白文库, 实现多模态组学联合分析^[13]。与此同时, 空间多组学的兴起使研究人员能在组织微环境中解析细胞的空间定位与功能状态^[14], 如 DBiT-seq 在组织切片上同步绘制 mRNA 和蛋白质的空间表达图谱^[15]。本文将系统梳理单细胞多模态组学技术的方法学原理及其转化应用, 并探讨该领域未来的发展方向。

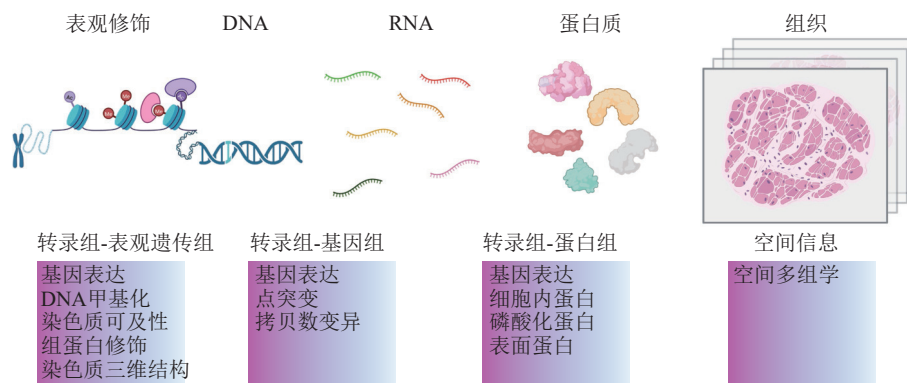


图 1 单细胞多模态组学分类

Fig. 1 Classification of single-cell multimodal omics

2 单细胞多模态组学技术原理与方法

2.1 多模态组学分子捕获技术原理

单细胞多模态组学技术的实验流程通常包括单细胞分离、多组学数据采集、测序数据预处理与整合、生物信息学分析等 4 个关键步骤。其中的核心是准确捕获并区分多个分子层面的组学信息。根据分子分析物在测序文库制备过程中的分离方式, 多模态组学分子分析物的分离方式可分为 3 类, 如表 1 所示。最早采用的是物理分离策略, 即通过物理手段差异分离细胞组分, 实现多模态组学分析。例如: G&T-seq 技术先将细胞分离裂解, 释放出基因组 DNA 和 mRNA, 然后采

用 oligo (dT) 包被的磁珠分离基因组 DNA 与全长 mRNA, 通过 Smart-seq2 技术进行全基因组和全转录组测序^[9]; scMT-seq 技术则通过手动分离单个细胞的细胞质与细胞核^[16], 而后将细胞质用于 mRNA 建库, 细胞核用于单细胞亚硫酸氢盐测序, 实现甲基化组分析^[17]。物理分离策略具有较高的分子层面特异性, 但通常通量较低, 并可能导致遗传物质丢失、检测灵敏度下降或扩增偏倚, 从而限制对微小致病性变化的可靠检出能力^[7]。与物理分离策略不同, 预扩增与拆分策略先对不同分析物进行联合预扩增后再拆分, 一定程度上增加了对不同层面分析物的覆盖程度。例如: SIDR-seq 技术将单细胞与抗体偶联磁珠共孵

育后，通过分选至微孔板中进行低渗选择性裂解，最终形成可区分 DNA 与总 RNA 的上清液和沉淀分离体系^[10]；DR-seq 技术先对 DNA 和 mRNA 进行扩增，而后再均分为两份，分别对基因组 DNA 和 mRNA 反转录的 cDNA 进行富集及建库测序^[18]。预扩增与拆分策略降低了分析物丢失风险，但无法预先对扩增进行偏好选择，且增加了交叉污染分子分析物的风险。与前两个策略不同，组合索引策略采取多轮条码标记的方式实现多模态组学检测而不分离组分。例如：Sci-CAR-

seq 技术通过整合单细胞组合索引策略与 ATAC-seq，在 11 200 余个细胞核中实现了染色质开放状态与基因表达的联合分析^[19]；SHARE-seq 技术基于 SPLiT-seq 和 Paired-seq 方法，通过多轮杂交阻断策略对单细胞内的 mRNA 与染色质片段进行标记^[20]。组合索引策略无须预先分离单个细胞，因此能实现较高的通量，但也伴随分析物丢失的风险，且由于将不同分子层面文库进行混合，因此扩增和测序的灵活性较有限，需要将不同分子层面的文库进行同样深度的测序。

表 1 不同分子层面分析物捕获技术比较

Table 1 Comparison of analyte capture technologies across different molecular layers

策略	原理	通量	优势	劣势
物理分离	核裂解，磁珠捕获 poly (A) RNA，或保留完整核，离心沉淀或磁珠分选细胞核	低	建库测序策略灵活	分析物丢失风险，需完整活细胞
预扩增与拆分	差异标记和联合预扩增，分离预扩增产物	低	分析物丢失风险小，兼容新鲜与冷冻组织	灵活性有限，交叉污染风险
组合索引	混合细胞多轮标签杂交，整个细胞或细胞核添加标签	高	无须预先分离单个细胞	分析物丢失风险，灵活性有限

2.2 多模态组学整合技术分类

(1) 转录组-基因组多模态组学技术通过同时捕获单个细胞转录组与基因组的信息，将基因组水平的变化与基因表达进行联合分析，能直接揭示细胞群体中基因组与转录组的异质性，细化分析 DNA 变异对基因表达的影响，便于精准挖掘点突变、拷贝数变异等基因组水平变化调控基因表达的分子机制。G&T-seq 作为早期代表性技术，应用于小鼠胚胎发育研究，揭示结构 DNA 失衡会导致线性和非线性转录剂量效应，影响癌细胞生长关键基因的表达^[21-22]。TARGET-seq 则基于微孔板技术，通过蛋白质消化优化细胞裂解过程中的 DNA/RNA 释放效率，从而显著提高突变检测覆盖度，并通过采用条形码标记和微量反应体系下的文库混合策略，将单次实验通量提升至约 5 000 个单细胞^[23]。另一种基于微孔板的技术 DNTR-seq 则通过直接核标记 (direct nuclear tagmentation) 同步捕获单细胞的基因组 DNA 和

全转录组信息，能在保留基因组和转录组信息的同时，检测 DNA 复制时序，为研究细胞周期调控提供了新工具^[8]。

(2) 转录组-表观遗传组多模态组学技术可同步解析 DNA 甲基化、染色质可及性、组蛋白修饰及染色质三维结构等表观遗传特征与其对应转录组的直接关联，对解析染色质状态与基因表达的调控机制，理解细胞命运决定，具有重要作用。较早实现单个细胞转录组与全基因组亚硫酸氢盐多模态组学测序的是 scM&T-seq 技术。scM&T-seq 基于 G&T-seq 方法原理，利用磁珠分离 DNA 与 mRNA，纯化基因组 DNA，进行改良的单细胞甲基化测序，继而获得全基因组甲基化数据，同时使用改良的 Smart-seq2 方案对转录组完成测序^[24]。该方法首次应用于小鼠胚胎干细胞，鉴定了远端调控元件的 DNA 甲基化异质性与数百个基因表达之间的新型相关性^[24]。sci-CAR-seq 技术则是首个通过组合带有分子标签的

mRNA 寡核苷酸引物和带有条形码的 Tn5 适配器, 对单个细胞内的 mRNA 和开放染色质进行标记, 实现同时测定单个细胞的转录组与染色质可及性目的的技术^[19]。类似地, SNARE-seq 技术将 ATAC-seq 插入基因组的接头序列 (adapter) 转换成可被 mRNA 测序引物识别的多聚 A 尾 (poly A tail), 利用已有的单细胞测序手段同时检测基因表达和染色质可及性。转录组-染色质可及性多模态组学测序方法还在不断更新, 测序通量也有了长足进步。例如, Xu 等^[25]开发的 ISSAAC-seq 技术通过双轮标记的方法, 在提升通量的同时, 首次实现染色质开放状态与原位转录组的直接关联分析。进一步地, scNMT-seq 技术通过磁珠分离细胞核与细胞质, 叠加亚硫酸氢盐处理, 可同时分析单个细胞 DNA 甲基化、染色质可及性和转录组 3 个分子层面的信息, 揭示了小鼠原肠胚形成过程中表观基因组与转录组的动态变化^[26]。此外, Li 等^[27]开发了 scCOOL-seq 技术, 在裂解细胞后, 利用 DNA 甲基转移酶 M.CviPI 对染色质开放区域的 GpC 位点进行体外甲基化标记, 同时分离细胞核与细胞质获取基因组和转录组信息, 实现单个细胞基因组拷贝数、DNA 甲基化、染色质状态和转录组的并行检测。一直以来, 染色质三维结构与基因表达的关联研究面临将长程染色质作用与基因表达调控进行联系挑战。通过单细胞多模态组学方法, 在单个细胞中同时分析染色质三维结构和基因表达, 能够建立染色质构象和基因表达的直接联系。例如, HiRES 技术先对一群细胞进行原位反转录和染色质构象捕获 (3C), 再通过流式分选分离单个细胞, 对每个细胞进行建库测序, 绘制了小鼠胚胎发育 7~11.5 天共 7469 个单细胞的转录组和三维基因组图谱, 平均每个细胞检测到 6517 个基因和 317435 个染色质空间相互作用^[28]。GAGE-seq 利用组合条形编码策略同时测量单个细胞中的染色质三维结构和转录组^[29]。类似地,

scCARE-seq 技术整合同一细胞中的 Hi-C 片段和细胞核 RNA 表达情况, 构建 2i 阶段到单个小鼠胚胎干细胞的染色质结构和转录组图谱, 揭示染色质三维结构与细胞命运转变和细胞周期的相关性^[30]。ChAIR 技术基于液滴微流控平台, 在单个细胞中同步捕获染色质可及性、三维结构和基因表达信息, 单次实验可获取超 10 万个单细胞数据^[31]。LiMCA 技术则通过物理分离同一细胞的细胞核和细胞质, 实现同时分析单细胞染色质三维结构和全长转录本信息的目的, 保证每种模式的检测灵敏度和性能^[32]。

(3) 转录组-蛋白组多模态组学技术同时捕获和检测单个细胞内基因转录水平和对应蛋白质的表达丰度。由于存在转录后调控、翻译效率差异、蛋白质降解等复杂生物学过程, 因此细胞内 mRNA 水平与蛋白质丰度之间通常仅存在中等程度的相关性, 转录组-蛋白组多模态组学技术能精准反映单个细胞内同一个基因转录和蛋白表达的真实情况, 为理解蛋白组作用和基因表达调控机制提供了重要支持。较早期的 CITE-seq^[13]和 REAP-seq^[33]技术使用抗体衍生标签标记细胞表面蛋白。这些标签带有与转录本相同的分子条形码, 使得细胞表面蛋白质信息可以与转录组一起通过单细胞 RNA-seq 测序获取。例如, 在肿瘤免疫研究中, CITE-seq 能同时检测免疫细胞的基因表达谱和数百种表面蛋白标志物, 并能精确解析 T 细胞亚群的功能状态及其转化轨迹。与之不同, RAID-seq 能通过免疫检测方法同时分析细胞内蛋白或磷酸化蛋白和原位转录组^[34]。随着质谱技术的发展, 利用空间定位检测蛋白组技术取得了较大进展 (如表 2 所示)。

空间多组学技术能在保留组织空间信息的同时解析分子组成, 与现有的转录组、基因组、表观组、蛋白组等多组学技术结合, 将细胞生物学研究带入三维时代。例如, 空间 ATAC&RNA-seq 和空间 CUT&Tag-RNA-seq 技术分别实现了同一

表 2 单细胞多模态技术关键参数对比

Table 2 Key parameter comparison for single-cell multimodal technologies

技术	多模态	年份	分离策略	灵敏度	通量	样本类型
G&T-seq ^[9]	转录组、基因组	2015	物理分离	中等	中等, ~200 个细胞	细胞系
DR-seq ^[18]	转录组、基因组	2015	预扩增与拆分	较低	较低, ~50 个细胞	细胞系
SIDR-seq ^[10]	转录组、基因组	2018	预扩增与拆分	较高	较低, ~50 个细胞	新鲜组织
TARGET-seq ^[23]	转录组、基因组	2019	组合索引	较高	高, ~5 000 个细胞	细胞系/新鲜组织
DNTR-seq ^[8]	转录组、基因组	2020	物理分离	较高	中等, ~600 个细胞	细胞系/新鲜组织
sci-CAR-seq ^[19]	转录组、染色质可及性	2018	组合索引	中等, ~50% 比对到峰	高, >1 万个细胞	细胞系/新鲜组织
SNARE-seq ^[12]	转录组、染色质可及性	2019	组合索引	较高, ~90% 比对率	高, >1 万个细胞	细胞系/新鲜组织
ISSAAC-seq ^[25]	转录组、染色质可及性	2022	组合索引	高	高, >1 万个细胞	细胞系/冻存组织
scM&T-seq ^[24]	转录组、DNA 甲基化、染色质可及性	2016	物理分离	较低	较低, ~60 个细胞	细胞系
scNMT-seq ^[26]	转录组、DNA 甲基化、染色质可及性	2018	物理分离	对 CpG 区域覆盖度较低	中等, ~200 个细胞	细胞系
snmCAT-seq ^[35]	转录组、单核甲基胞嘧啶、染色质可及性	2022	组合索引	较高	高, ~5 000 个细胞	细胞系/新鲜组织
scCOOL-seq ^[27]	转录组、基因组拷贝数、DNA 甲基化、染色质可及性	2018	物理分离	中等, ~15 000 基因启动子区域	中等, ~200 个细胞	细胞系
iscCOOL-seq ^[36]	转录组、基因组拷贝数、DNA 甲基化、染色质可及性	2019	物理分离	高, >18 000 基因启动子区域	中等, ~700 个细胞	细胞系
scTrio-seq ^[37]	转录组、基因组、表观组	2016	物理分离	高, >百万 CpG 位点/细胞	低, ~25 个细胞	新鲜组织
HiRES ^[28]	转录组、染色质三维结构	2023	组合索引	中等, 仅检测转录组 3'端	高, 数千个细胞	细胞系
scCARE-seq ^[30]	转录组、染色质三维结构	2023	预扩增与拆分	较高		细胞系
GAGE-seq ^[29]	转录组、染色质三维结构	2024	组合索引	中等	中等, >1 000 个细胞	细胞系/新鲜组织
LiMCA ^[32]	全长转录组、染色质三维结构	2024	物理分离	较高	中等, ~200 个细胞	细胞系/新鲜组织
ChAIR ^[31]	转录组、染色质可及性、染色质三维结构	2025	组合索引		高, >1 万个细胞	细胞系
CITE-seq ^[13]	转录组、表面蛋白组	2017	组合索引	中等, 几十到数百种表面蛋白标志物	高, >1 万个细胞	细胞系
REAP-seq ^[33]	转录组、表面蛋白组	2017	组合索引	中等, 几十种表面蛋白标志物	高, >1 万个细胞	新鲜组织
RAID-seq ^[34]	转录组、蛋白组	2019	组合索引	低, ~10 种表面蛋白标志物	中等, ~500 个细胞	细胞系
ASAP-seq ^[38]	表面蛋白组、染色质可及性	2021	组合索引	较高, 数百种表面蛋白标志物	高, >1 万个细胞	细胞系
PHAGE-ATAC ^[39]	转录组、表面蛋白组、染色质可及性	2022	组合索引	高, 基于噬菌体展示重组抗体	高, 数千个细胞	细胞系

组织切片上染色质可及性/组蛋白修饰与基因表达的无偏分析^[40]。虽然现有空间组学技术的分辨率仍然有限,在严格意义上尚未达到单个细胞精度,但已经获取了一些新的科学发现,如 Tagore 等^[41]通过分析非小细胞肺癌患者的脑转移灶和原发肿瘤的多模态单细胞核 RNA 与 T 细胞受体测序、单细胞空间转录组及全基因组测序,绘制了肿瘤脑转移灶的多模态组学图谱,并鉴定

出一个以神经特征为标志的癌细胞群体在脑转移灶中的特异性富集。

近年来,长读长测序(long-read sequencing)技术的引入进一步提升了单细胞多模态组学的解析能力。2023 年发布的 scNanoCOOL-seq 技术整合了三代测序平台,可同时检测单个细胞的拷贝数变异、DNA 甲基化、染色质可及性和转录组,读长从二代测序的 300 bp 提升至 900 bp^[42]。

这一突破使研究人员能够研究长基因组区域内表观遗传修饰的协同变化, 如在 K562 和 HFF1 细胞系中观察到 DNA 甲基化与染色质可及性在增强子区域的长距离调控模式。

2.3 多模态组学数据整合分析技术

单细胞多模态组学从多维度提供细胞异质性信息, 其数据处理的核心在于将来自同一细胞的不同模态数据 (如转录组、表观基因组、蛋白质组) 进行整合, 消除技术噪声和批次效应, 在统一框架下揭示完整的细胞状态和调控关系。与单一模态多批次单细胞数据相比, 单细胞多模态数据的整合面临更大挑战。过高的噪声容易引入假性差异, 导致不同模态间难以有效拟合; 而过度处理噪声可能导致一种模态被另一种模态过度拟合, 从而丢失大量真实信息。已开发的多模态数据整合方法根据计算原理可分为水平整合 (潜在空间模型)^[43]、垂直整合 (临近网络算法)^[44]和深度学习整合^[45-46] 3 类。潜在空间模型通过寻找多模态数据中共享的潜在因子整合数据。例如: 基于 Python 和 R 语言的 MOFA+ 程序通过计算高效的变分推断 (variational inference) 重构数据的低维表征, 从而对多模态数据联合建模^[47-48]; 基于 Python 语言的 TotalVI 程序通过神经网络学习多模态数据的联合概率表征, 解释不同模态特有的噪声、技术偏差及批次效应, 最终构建整合的低维表征^[49]。潜在空间模型依赖多模态数据间共享的潜在因子, 但这些潜在因子通常缺乏生物学解释。此外, 由于细胞可能在不同模态呈现特异的分子特征, 因此这些特征可能在计算中被低估。相较而言, 临近网络算法首先基于每种模态的数据分别计算细胞间的相似性, 然后通过相似网络融合或加权最近邻算法将这些来自不同模态的图整合成统一的细胞关系网络^[50], 因而在保留多模态数据异质性特征方面具有一定优势。例如, Hao 等^[44]基于 R 语言的 Seurat 程序引入加权最近邻算法, 根据不同模态调整权重, 实现细胞聚类

和降维分析。近年来, 人工智能技术发展推动了新型整合方法的开发。例如: 基于 Python 语言的 CLUE 程序通过引入模态特异的表征子空间, 对每个模态进行独立学习, 从而消除不同模态间因分辨率不同产生的互相限制, 进而通过多模态间的映射将这些来自不同模态的表征整合到一起^[51]; 基于 Python 语言的 MIDAS 程序能通过深度学习实现通用的单细胞多组学马赛克数据的模态对齐、数据补全、批次校正等整合功能, 在消除批次效应和保存生物信号方面展示出独特优势^[45]。

3 单细胞多模态组学技术在生物医学研究中的应用进展

3.1 肿瘤异质性与微环境研究

单细胞多模态组学技术揭示了肿瘤前所未有的复杂性。例如, 在急性淋巴细胞白血病中, Zachariadis 等^[8]运用 DNTR-seq 技术完成全基因组和转录组多模态组学测序, 鉴定出具有特异拷贝数改变的微小亚克隆, 这些亚克隆在治疗过程中表现出选择性扩增, 提示其在耐药性中的潜在作用。类似地, Wu 等^[52]通过单细胞多模态组学分析胶质瘤肿瘤微环境, 发现 SLC25A13 表达与恶性肿瘤细胞数量正相关, 与 CD8+T 细胞数量负相关, 为免疫治疗抵抗机制提供了新见解。肿瘤进化研究也受益于单细胞多模态组学方法。例如, 在结直肠癌研究中, Bian 等^[37]基于优化的 scTrio-seq 技术, 整合基因组、表观组和转录组数据, 重建亚克隆进化轨迹, 发现表观遗传变异早于可检测的遗传变异出现, 提示表观遗传不稳定性可能是肿瘤发生的早期事件。这些发现对理解肿瘤进化规律和开发靶向治疗策略具有重要意义。

3.2 发育与分化研究

单细胞多模态组学技术为发育生物学研究提

供了前所未有的分辨率。Argelaguet等^[47]使用scNMT-seq技术分析小鼠原肠胚形成过程,揭示了不同胚层特化过程中DNA甲基化、染色质可及性与基因表达的动态变化关系。Wang等^[53]基于Stereo-seq时空组学技术,绘制果蝇全发育周期的3D单细胞时空多模态组学图谱,系统解析了果蝇细胞类型分化的时空动态与核心调控网络,这项工作为发育生物学研究提供了全面的分子层面参考。相应地,发育终止也涉及多层次的组学变化。邓琳雯等^[54]运用单细胞多模态组学研究思路突破自然流产“病-证-治”的相关评价缺陷,从单个细胞水平分析母胎界面组织中细胞组分、组学特征的差异性等因素,有利于探索病因本质。

细胞命运决定的谱系追踪也是多模态组学技术的重要应用领域。在造血分化过程研究中,Mimitou等^[38]基于ASAP-seq技术同步检测单个细胞染色质开放状态与蛋白质表达水平,将稀疏的染色质开放状态信息与数百种细胞表面及胞内蛋白标志物的检测相结合,揭示了天然造血分化过程中染色质、RNA与表面蛋白的协同与差异性变化。在另一项研究中,Nam等^[55]从克隆性造血样本中分离出具有活性的CD34⁺细胞,进行转录组基因分型(GoT)检测,在单细胞RNA测序的同时实现了R882密码子的靶向基因分型和甲基化组检测,发现DNMT3A突变导致造血祖细胞呈现髓系偏向性分化,促进具有巨核-红系分化潜能的未成熟髓系祖细胞扩增,同时伴随谱系标志物和白血病干细胞标志物的表达失调,在表观遗传学层面揭示DNMT3A突变会优先引起PolII靶标区域及特定CpG侧翼基序的低甲基化。

3.3 神经科学应用

单细胞多模态组学技术在复杂的神经系统细胞学研究中也有较好应用。例如,Xu等^[25]使用ISSAAC-seq技术在同一细胞核内检测染色质可及性和基因表达,构建了规模超过10 000个细胞

核的小鼠大脑皮层多模态单细胞图谱,定义了其中的细胞组分和细胞类型特异性调控元件,并在基因表达定义的已知细胞类型中识别出染色质水平的异质性。该研究揭示了少突胶质细胞成熟过程中基因表达与染色质可及性的独特动态变化及其相互关系。另一项研究中,Nguyen等^[56]基于Patch-seq技术获取小鼠脑神经元转录组与电生理特征多模态数据,成功鉴定了与神经元表型相关的关键基因及电生理特征。而Luo等^[35]通过snmCAT-seq技术同时捕获了人类额叶皮层组织的单核甲基胞嘧啶、染色质可及性和转录组,重建了皮层细胞群体的调控谱系,揭示了甲基化与基因表达之间的独特关系,发现了神经精神性状遗传风险的特异性富集。

3.4 免疫学研究

免疫系统的动态性和可塑性非常适合单细胞多模态组学应用。例如,Fiskin等^[39]基于PHAGE-ATAC技术实现单细胞水平蛋白质表达、染色质可及性及线粒体DNA克隆追踪的同步检测,对人原代免疫细胞进行蛋白质-染色质联合解析,突破表面蛋白限制,实现细胞内信号蛋白分析,成功识别SARS-CoV-2刺突蛋白;Hu等^[57]运用CITE-seq技术结合CITEMO单细胞多模态分析框架,整合转录组与蛋白组数据,对脐带血单核细胞和人类骨髓细胞分别进行亚型分析,解析了多种细胞亚型,发现了共表达多种标志物的特殊免疫细胞群体。

多模态组学的研究进展如表3所示。

4 挑战与展望

4.1 当前技术局限性

单细胞多模态组学技术虽然取得了显著进展,但仍存在灵敏度较低的问题,尤其是在表观基因组检测中。例如:scM&T-seq技术需要先将一个细胞的DNA和RNA分离,然后分别进行建

表 3 多模态组学研究进展

Table 3 Research advances in multimodal omics

领域	研究对象	多模态	应用技术	主要发现
肿瘤研究	急性淋巴细胞白血病	基因组、转录组	DNTR-seq	特异拷贝数改变的微小亚克隆影响耐药性 ^[8]
	结直肠癌	基因组、表观组、转录组	scTrio-seq	表观遗传变异早于可检测的遗传变异出现 ^[37]
发育分化研究	小鼠胚胎发育	DNA 甲基化、染色质可及性、转录组	scNMT-seq	不同胚层特化过程的动态变化关系 ^[47]
	果蝇全发育周期	染色质可及性、转录组、空间组	Stereo-seq	细胞分化时空动态与核心调控网络 ^[53]
	造血分化过程	染色质可及性、蛋白组	ASAP-seq	天然造血分化过程中染色质、RNA 和表面蛋白的变化 ^[38]
	克隆性造血	靶向基因分型、甲基化组、转录组	GoT	DNMT3A 突变会优先引起 PolII 靶标区域及特定 CpG 侧翼基序的低甲基化 ^[55]
神经学研究	小鼠大脑皮层	染色质可及性、转录组	ISSAAC-seq	基因表达与染色质可及性的动态变化及其相互关系 ^[25]
	小鼠脑神经元	转录组、电生理特征	Patch-seq	神经元表型相关的关键基因及电生理特征 ^[56]
	人额叶皮层组织	单核甲基胞嘧啶、染色质可及性、转录组	snmCAT-seq	皮层细胞群体的调控谱系 ^[35]
免疫学研究	人免疫细胞	蛋白质组、染色质可及性、线粒体 DNA 克隆	PHAGE-ATAC	SARS-CoV-2 刺突蛋白 ^[39]
	人脐带血单核细胞和骨髓细胞	蛋白组、转录组	CITE-seq	共表达多种标志物的特殊免疫细胞群体 ^[57]

库测序, 这个过程容易造成核酸损耗, 因而获得的全基因组甲基化覆盖率通常较低^[24]; scCOOL-seq 技术只能同时检测有限数量的组蛋白修饰^[36]。通量方面, 基于组合索引的方法, 如 sci-L3-RNA/DNA 技术, 虽然在一定程度上提高了细胞处理能力, 但数据的稀疏性问题仍然存在, 特别是在低丰度分子的检测上^[11]。样本处理和质量控制是另一关键问题。单细胞组学实验对样本质量要求极高, 而临床样本常面临细胞活性低、解离应激等问题。此外, 冷冻组织样本的空间多组学测序也仍面临挑战, 因为冷冻过程可能破坏核酸和蛋白质的完整性。此外, 当前大多数多模态组学技术需要复杂的实验流程, 限制了其在常规实验室的推广应用。同时, 受限于当前测序技术的通量, 如何对大量捕获的不同层面的分子片段进行较高深度的测序, 也是目前尚未解决的问题。

4.2 数据分析挑战

单细胞多模态组学产生的高维数据对生物信息学提出了严峻挑战。数据整合是多模态组学分析的核心问题。不同模态数据的特征维度、稀疏

性和噪声模式存在较大差异。既往有研究通过整合不同细胞组和分子层的映射, 综合分析多个公共数据集, 探究针灸作用对机体基因、mRNA、蛋白质、代谢小分子等基本要素的影响, 从组学角度揭示针灸疗法的科学内涵^[58]。然而, 这些方法对数据相似性的前提假设可能导致生物信号的过度校正, 进而导致丢失细胞细微表型变化。至今缺乏普遍适配于整合多种模态数据的可靠算法。研究比较发现, 不同方法对数据的适应性不同。Seurat、MOJITO 和 scAI 在垂直整合上表现突出, 而 totalVI 和 UINMF 在水平整合中展现出一定优势^[59]。SCOT 和 totalVI 方法在 RNA 与 ATAC、RNA 与蛋白质数据整合中表现稳定^[60], 而在染色质可及性预测中, LS_Lab 的准确度更高^[59]。此外, 批次效应和实验引入的系统误差是多模态组学分析的另一个障碍。不同实验平台、试剂批次, 甚至操作人员, 都可能引入技术误差, 掩盖真实的生物学差异。现有 CCA 和 Harmony 等算法虽然能针对同一模态的批次效应进行校正, 但在多模态数据中的应用效果仍有待提高。

开发更鲁棒的计算方法来处理日益复杂的数据是目前亟待解决的问题。同时,随着多模态测序方法的日益进步,单次测序细胞通量逐渐增加,应对百万级细胞数据带来的计算压力也是分析所面临的挑战。

4.3 未来发展方向与展望

实验技术创新方面,长读长测序与单细胞多组学的结合是重要趋势。Oxford Nanopore 和 PacBio SMRT 等三代测序平台能直接检测 DNA 甲基化等表观遗传标记,避免了亚硫酸氢盐处理导致的 DNA 片段化。scNanoCOOL-seq 技术能在单个细胞内同时检测基因组拷贝数变异、DNA 甲基化、染色质可及性和转录组。其长读长特性更利于观察较长的 CpG 岛的甲基化状态与基因表达水平的关联^[42],有机会实现更全面的表观基因组分析。此外,将代谢组学和脂质组学整合到多模态组学框架中也是重要方向,这将为理解细胞代谢调控提供新视角。同时,包括人工智能技术在内的计算方法的革新也有望推动多模态组学研究的深入,从而更好地挖掘和解析多模态数据间的复杂关联。

临床应用方面,单细胞多模态组学将在精准医疗中发挥越来越重要的作用。通过分析患者样本的多模态组学特征,可以识别疾病亚型和治疗靶点,指导个性化治疗。例如,在肿瘤治疗中,结合单细胞多模态组学分析和药物敏感性测试,有望预测个体患者的治疗响应。此外,开发标准化、自动化的多模态组学检测平台将推动单细胞多模态组学技术向临床诊断转化,为疾病早期检测和监测提供强大工具。

5 结 论

单细胞多模态组学技术通过整合单个细胞多个分子层面的信息,以多维度的分辨率揭示了细胞异质性和复杂生物系统的组织原则。从技术角

度来看,物理分离、预扩增与拆分、组合索引等策略的创新使多模态组学检测的通量、准确性和信息内容持续提升。从应用角度来看,该技术已在肿瘤学、发育生物学、神经科学和免疫学等领域产生了积极推动作用,为理解疾病机制和开发新型治疗提供了分子基础。虽然面临技术复杂、数据分析困难等挑战,但随着长读长测序、空间组学和计算方法的进步,单细胞多模态组学必将继续推动生命科学研究的变革,最终实现从基础发现到临床应用的转化。

参 考 文 献

- [1] Tang FC, Barbacioru C, Wang YZ, et al. mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell [J]. *Nature Methods*, 2009, 6(5): 377-382.
- [2] Yao F, Yu P, Li Y, et al. Histone variant H2A.Z is required for the maintenance of smooth muscle cell identity as revealed by single-cell transcriptomics [J]. *Circulation*, 2018, 138(20): 2274-2288.
- [3] Li Z, Yao F, Yu P, et al. Postnatal state transition of cardiomyocyte as a primary step in heart maturation [J]. *Protein & Cell*, 2022, 13(11): 842-862.
- [4] Wang Y, Yao F, Wang LP, et al. Single-cell analysis of murine fibroblasts identifies neonatal to adult switching that regulates cardiomyocyte maturation [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 2585.
- [5] Chen YN, Zhang T, Yao F, et al. Dysregulation of interaction between LOX^{high} fibroblast and smooth muscle cells contributes to the pathogenesis of aortic dissection [J]. *Theranostics*, 2022, 12(2): 910-928.
- [6] Teichmann S, Efremova M. Method of the year 2019: single-cell multimodal omics [J]. *Nature Methods*, 2020, 17(1): 1.
- [7] Baysoy A, Bai ZL, Satija R, et al. The technological landscape and applications of single-cell multi-omics [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2023, 24(10): 695-713.
- [8] Zachariadis V, Cheng HT, Andrews N, et al. A

- highly scalable method for joint whole-genome sequencing and gene-expression profiling of single cells [J]. *Molecular Cell*, 2020, 80(3): 541-553.
- [9] Macaulay IC, Haerty W, Kumar P, et al. G&T-seq: parallel sequencing of single-cell genomes and transcriptomes [J]. *Nature Methods*, 2015, 12(6): 519-522.
- [10] Han KY, Kim KT, Joung JG, et al. SIDR: simultaneous isolation and parallel sequencing of genomic DNA and total RNA from single cells [J]. *Genome Research*, 2018, 28(1): 75-87.
- [11] Yin Y, Jiang Y, Lam KWG, et al. High-throughput single-cell sequencing with linear amplification [J]. *Molecular Cell*, 2019, 76 (4): 676-690.
- [12] Chen S, Lake BB, Zhang K. High-throughput sequencing of the transcriptome and chromatin accessibility in the same cell [J]. *Nature Biotechnology*, 2019, 37(12): 1452-1457.
- [13] Stoeckius M, Hafemeister C, Stephenson W, et al. Simultaneous epitope and transcriptome measurement in single cells [J]. *Nature Methods*, 2017, 14(9): 865-868.
- [14] Vandereyken K, Sifrim A, Thienpont B, et al. Methods and applications for single-cell and spatial multi-omics [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2023, 24(8): 494-515.
- [15] Liu Y, Yang MY, Deng YX, et al. High-spatial-resolution multi-omics sequencing via deterministic barcoding in tissue [J]. *Cell*, 2020, 183(6): 1665-1681.
- [16] Hu YJ, An Q, Guo Y, et al. Simultaneous profiling of mRNA transcriptome and DNA methylome from a single cell [J]. *Methods in Molecular Biology*, 2019, 1979: 363-377.
- [17] Guo HS, Zhu P, Guo F, et al. Profiling DNA methylome landscapes of mammalian cells with single-cell reduced-representation bisulfite sequencing [J]. *Nature Protocols*, 2015, 10(5): 645-659.
- [18] Dey SS, Kester L, Spanjaard B, et al. Integrated genome and transcriptome sequencing of the same cell [J]. *Nature Biotechnology*, 2015, 33(3): 285-289.
- [19] Cao JY, Cusanovich DA, Ramani V, et al. Joint profiling of chromatin accessibility and gene expression in thousands of single cells [J]. *Science*, 2018, 361(6409): 1380-1385.
- [20] Ma S, Zhang B, LaFave LM, et al. Chromatin potential identified by shared single-cell profiling of RNA and chromatin [J]. *Cell*, 2020, 183(4): 1103-1116.
- [21] Kashima Y, Sakamoto Y, Kaneko K, et al. Single-cell sequencing techniques from individual to multiomics analyses [J]. *Experimental and Molecular Medicine*, 2020, 52(9): 1419-1427.
- [22] Lee J, Hyeon DY, Hwang D. Single-cell multi-omics: technologies and data analysis methods [J]. *Experimental and Molecular Medicine*, 2020, 52(9): 1428-1442.
- [23] Rodriguez-Meira A, Buck G, Clark SA, et al. Unravelling intratumoral heterogeneity through high-sensitivity single-cell mutational analysis and parallel RNA sequencing [J]. *Molecular Cell*, 2019, 73(6): 1292-1305.
- [24] Angermueller C, Clark SJ, Lee HJ, et al. Parallel single-cell sequencing links transcriptional and epigenetic heterogeneity [J]. *Nature Methods*, 2016, 13(3): 229-232.
- [25] Xu W, Yang WL, Zhang YL, et al. ISSAAC-seq enables sensitive and flexible multimodal profiling of chromatin accessibility and gene expression in single cells [J]. *Nature Methods*, 2022, 19(10): 1243-1249.
- [26] Clark SJ, Argelaguet R, Kapourani CA, et al. scNMT-seq enables joint profiling of chromatin accessibility DNA methylation and transcription in single cells [J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 781.
- [27] Li L, Guo F, Gao Y, et al. Single-cell multi-omics sequencing of human early embryos [J]. *Nature Cell Biology*, 2018, 20(7): 847-858.
- [28] Liu ZY, Chen YJ, Xia QM, et al. Linking genome structures to functions by simultaneous single-cell Hi-C and RNA-seq [J]. *Science*, 2023, 380(6649):

- 1070-1076.
- [29] Zhou TM, Zhang RC, Jia DY, et al. GAGE-seq concurrently profiles multiscale 3D genome organization and gene expression in single cells [J]. *Nature Genetics*, 2024, 56(8): 1701-1711.
- [30] Qu JL, Sun J, Zhao C, et al. Simultaneous profiling of chromatin architecture and transcription in single cells [J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2023, 30(9): 1393-1402.
- [31] Chai HX, Huang XY, Xiong GZ, et al. Tri-omic single-cell mapping of the 3D epigenome and transcriptome in whole mouse brains throughout the lifespan [J]. *Nature Methods*, 2025, 22(5): 994-1007.
- [32] Wu HG, Zhang JK, Jian FC, et al. Simultaneous single-cell three-dimensional genome and gene expression profiling uncovers dynamic enhancer connectivity underlying olfactory receptor choice [J]. *Nature Methods*, 2024, 21(6): 974-982.
- [33] Peterson VM, Zhang KX, Kumar N, et al. Multiplexed quantification of proteins and transcripts in single cells [J]. *Nature Biotechnology*, 2017, 35(10): 936-939.
- [34] Gerlach JP, van Buggenum JAG, Tanis SEJ, et al. Combined quantification of intracellular (phospho-) proteins and transcriptomics from fixed single cells [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 1469.
- [35] Luo CY, Liu HQ, Xie FM, et al. Single nucleus multi-omics identifies human cortical cell regulatory genome diversity [J]. *Cell Genomics*, 2022, 2(3): 100107.
- [36] Gu C, Liu SL, Wu QH, et al. Integrative single-cell analysis of transcriptome, DNA methylome and chromatin accessibility in mouse oocytes [J]. *Cell Research*, 2019, 29(2): 110-123.
- [37] Bian S, Hou Y, Zhou X, et al. Single-cell multi-omics sequencing and analyses of human colorectal cancer [J]. *Science*, 2018, 362(6418): 1060-1063.
- [38] Mimitou EP, Lareau CA, Chen KY, et al. Scalable, multimodal profiling of chromatin accessibility, gene expression and protein levels in single cells [J]. *Nature Biotechnology*, 2021, 39(10): 1246-1258.
- [39] Fiskin E, Lareau CA, Ludwig LS, et al. Single-cell profiling of proteins and chromatin accessibility using PHAGE-ATAC [J]. *Nature Biotechnology*, 2022, 40(3): 374-381.
- [40] Zhang D, Deng YX, Kukanja P, et al. Spatial epigenome-transcriptome co-profiling of mammalian tissues [J]. *Nature*, 2023, 616(7955): 113-122.
- [41] Tagore S, Caprio L, Amin AD, et al. Single-cell and spatial genomic landscape of non-small cell lung cancer brain metastases [J]. *Nature Medicine*, 2025, 31(4): 1351-1363.
- [42] Lin JL, Xue XH, Wang Y, et al. scNanoCOOL-seq: a long-read single-cell sequencing method for multi-omics profiling within individual cells [J]. *Cell Research*, 2023, 33(11): 879-882.
- [43] Miao Z, Humphreys BD, McMahon AP, et al. Multi-omics integration in the age of million single-cell data [J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2021, 17(11): 710-724.
- [44] Hao YH, Hao S, Andersen-Nissen E, et al. Integrated analysis of multimodal single-cell data [J]. *Cell*, 2021, 184 (13): 3573-3587.
- [45] He Z, Hu SF, Chen YW, et al. Mosaic integration and knowledge transfer of single-cell multimodal data with MIDAS [J]. *Nature Biotechnology*, 2024, 42(10): 1594-1605.
- [46] Liu CZ, Wang LH, Liu ZD. Single-cell multi-omics integration for unpaired data by a siamese network with graph-based contrastive loss [J]. *BMC Bioinformatics*, 2023, 24(1): 5.
- [47] Argelaguet R, Clark SJ, Mohammed H, et al. Multi-omics profiling of mouse gastrulation at single-cell resolution [J]. *Nature*, 2019, 576(7787): 487-491.
- [48] Argelaguet R, Arnol D, Bredikhin D, et al. MOFA+: a statistical framework for comprehensive integration of multi-modal single-cell data [J]. *Genome Biology*, 2020, 21(1): 111.
- [49] Gayoso A, Steier Z, Lopez R, et al. Joint probabilistic modeling of single-cell multi-omic data with totalVI [J]. *Nature Methods*, 2021, 18(3): 272-282.

- [50] Stanojevic S, Li YJ, Ristivojevic A, et al. Computational methods for single-cell multi-omics integration and alignment [J]. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 2022, 20(5): 836-849.
- [51] Tu XM, Cao ZJ, Xia CR, et al. Cross-linked unified embedding for cross-modality representation learning [C] // Proceedings of the 36th Conference on Neural Information Processing Systems, 2022: 1-14.
- [52] Wu WJ, Liu SM, Ren HL, et al. Unveiling the oncogenic role of SLC25A13: a multi-omics pan-cancer analysis reveals its impact on glioma progression [J]. *Cancer Cell International*, 2025, 25(1): 76.
- [53] Wang MY, Hu QN, Tu ZC, et al. A Drosophila single-cell 3D spatiotemporal multi-omics atlas unveils panoramic key regulators of cell-type differentiation [J]. *Cell*, 2025, 188(17): 4734-4753.E31
- [54] 邓琳雯, 唐英, 杨翼, 等. “病-证-治”结合自然流产模型研究进展及在单细胞多模态组学的应用趋势 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(14): 191-203.
- Deng LW, Tang Y, Yang Y, et al. "Disease-syndrome-therapy" spontaneous abortion models and application trends of single-cell multimodal omics: a review [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2023, 29(14): 191-203.
- [55] Nam AS, Dusaj N, Izzo F, et al. Single-cell multi-omics of human clonal hematopoiesis reveals that DNMT3A R882 mutations perturb early progenitor states through selective hypomethylation [J]. *Nature Genetics*, 2022, 54(10): 1514-1526.
- [56] Nguyen ND, Huang JW, Wang DF. A deep manifold-regularized learning model for improving phenotype prediction from multi-modal data [J]. *Nature Computational Science*, 2022, 2(1): 38-46.
- [57] Hu H, Liu RQ, Zhao CL, et al. CITEMO^{XMBD}: a flexible single-cell multimodal omics analysis framework to reveal the heterogeneity of immune cells [J]. *RNA Biology*, 2022, 19(1): 290-304.
- [58] 刘臻莹, 吴巧凤. 单细胞多模态组学测序及其在针灸研究中的运用展望 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(11): 3515-3522.
- Liu LY, Wu QF. ScMulti-omics technology and its application in acupuncture research in perspective [J]. *World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 25(11): 3515-3522.
- [59] Hu YL, Wan SY, Luo YHY, et al. Benchmarking algorithms for single-cell multi-omics prediction and integration [J]. *Nature Methods*, 2024, 21(11): 2182-2194.
- [60] 杨品, 任振华, 袁增强. 多模态组学数据整合方法的性能评测 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2024, 43(7): 1196-1213.
- Yang P, Ren ZH, Yuan ZQ. Performance evaluation of methods for integrating multi-modal omics data [J]. *Genomics and Applied Biology*, 2024, 43(7): 1196-1213.