山西大学学报(自然科学版)49(5):693—704,2026
Journal of Shanxi University(Nat. Sci. Ed.)

DOI:10.13451/j.sxu.ns.2026032

单细胞测序技术与中医药现代化研究

李鹏[1*],李泽慧[1],彭浩洋[1],饶干[1],王澳义[1],张武霞[1],陈建新[2]
(1.山西农业大学 基础部 中兽医药现代化山西省重点实验室,山西 晋中 030600;
2.北京中医药大学 生命科学学院,北京 100029)

摘 要:中医药“多成分-多靶点-整体调控”的核心特征导致其作用机制解析困难,传统群体水平的研究难以有效关联宏观理论与微观生物学机制,成为中医药现代化进程中面临的核心科学挑战。单细胞测序技术作为单细胞水平的高通量检测新方法,具备高分辨率与高灵敏度的特点,能够有效揭示细胞异质性,突破传统研究中的“平均化”局限,从而为破解上述瓶颈提供适配的研究工具。本文围绕“建立中医宏观理论与微观细胞机制之间的方法学联系”这一核心命题,简要介绍单细胞测序技术的发展现状,对比单细胞测序与常规批量测序技术的差异,梳理现有单细胞数据库资源,并系统综述该技术在中医药多个领域的应用进展,涵盖中药作用机制解析、活性成分靶点发现、毒性评价、中医证候生物学基础研究以及中药质量控制等方面。在此基础上,进一步探讨单细胞测序技术与中医药研究深度融合的潜在方向,例如中医“治未病”动态机制的探索等,以推动该技术在中医药现代化研究中的深入应用与创新思路拓展。

关键词:单细胞测序;作用机制;中医证候;中药毒性;中医外治;中药质量控制
中图分类号:R2-03 **文献标志码**:A **文章编号**:0253-2395(2026)05-0693-12

Single-cell Sequencing Technology and the Modernization of Traditional Chinese Medicine

Li Peng[1*], Li Zehui[1], Peng Haoyang[1], Rao Gan[1], Wang Aoyi[1], Zhang Wuxia[1], Chen Jianxin[2]
(1. *Shanxi Key Laboratory for Modernization of Traditional Chinese Veterinary Medicine, College of Basic Sciences, Shanxi Agricultural University, Jinzhong* 030600*, China;*
2. *School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100029*, China*)

Abstract: The core characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) featuring multi-component, multi-target and holistic regulation make it difficult to elucidate its mechanisms of action. Conventional bulk-level studies are often unable to effectively establish the connection between TCM's macroscopic theoretical system and microscopic biological mechanisms, which has become a core scientific challenge in the process of TCM modernization. Single-cell sequencing technology, as a novel high-throughput detection method applied at the single-cell level, with the characteristics of high resolution and high sensitivity, can effectively reveal cellular heterogeneity and break through the "averaging" limitation in traditional research, thus serving as a suitable research tool to solve the above bottleneck. This paper focuses on the core proposition of "establishing methodological connections between TCM's macroscopic theories and microscopic cellular mechanisms", briefly introduces the current development status of single-cell sequencing technology, compares the differences between single-cell sequencing and conventional bulk sequencing technology, and sorts out the existing single-cell database resources. It also systematically reviews the application progress of this technology in various fields of TCM research, including the elucidation of the action mechanisms of Chinese medicinal materials, the discovery of targets for active

收稿日期:2025-11-03;**修回日期**:2026-05-15
基金项目:国家自然科学基金(82274363);山西省基础研究计划项目(202303021211098)
* **通信作者**:李鹏(1985—),男,陕西西安人,博士,教授,研究方向为中药网络药理学。E-mail:lip@sxau.edu.cn
引文格式:李鹏,李泽慧,彭浩洋,等.单细胞测序技术与中医药现代化研究[J].山西大学学报(自然科学版),2026,49(5):693-704. DOI:10.13451/j.sxu.ns.2026032.

components, toxicity evaluation, research on the biological basis of TCM syndrome differentiation, and the quality control of Chinese medicinal materials. On this basis, the paper further explores the potential directions for the in-depth integration of single-cell sequencing technology with TCM research, such as the exploration of the dynamic mechanisms of the TCM concept of "preventive treatment of disease". This study is intended to promote the in-depth application of single-cell sequencing technology in TCM modernization research and expand the innovative ideas for the relevant research through the above analysis and discussion.

Keywords: single-cell sequencing; mechanism of action; TCM syndromes; TCM toxicity; TCM external treatment; quality control of TCM

0 引言

中医药理论历经长期实践,其整体观念与辨证论治在疾病防治中显示出独特优势,为人类健康做出了重要贡献[1-2]。然而,中药复方多成分、多靶点、多途径协同作用的特点构成了复杂的网络化调控关系,使其在细胞与分子层面的具体作用机制仍不明确。因此,有必要引入新的研究策略与技术,从更深层面揭示中药的作用机理[3-4]。

传统的中医药分子机制研究主要依赖于批量测序技术,其结果实质上是细胞群体的平均表达[5-6]。细胞普遍存在异质性,即使形态或表型相似,其遗传信息及表达谱也可能存在较大差异,因此基于群体“整体水平”的分析方法容易掩盖不同细胞类型的差异状态信息,导致生物信息丢失[7-8]。

单细胞测序(Single-cell Sequencing)技术能在单细胞水平上高通量获取基因组、转录组、表观组或蛋白组信息,克服基于细胞群体的研究方法中数据“均质化”的不足,该技术能精确解析细胞异质性、捕捉动态分子调控网络,并识别批量测序技术无法发现的稀有细胞亚群和关键调控节点[9-11]。因其高分辨率和精准解析能力,单细胞测序技术已经广泛应用于生物医学各个领域[12-16],同时也为系统揭示中医药多成分、多靶点协同作用的细胞与分子机制提供了前所未有的研究工具。

近年来,单细胞测序技术在中医药领域的应用逐渐受到关注。彭菊琴等[17]概述单细胞转录组测序技术在中医药领域的应用前景展望;涂心怡等[18]围绕补肾中药调控骨重建,探讨“肾主骨生髓”的部分科学内涵;李丁等[19]关注单细胞测序技术在中药毒性研究中的应用。现有相关综述多停留在技术应用的表层描述,未建立中医宏观理论与微观细胞机制的方法学关联,也未涉及单细胞解卷积、扰动相似性分析等前沿技术的应用场景。针对上述研究缺口,本文系统梳理了单细胞测序技术的发展历程、技术类型、关键步骤及相关数据库资源,全面综述了该技术在中药机制解析、活性成分靶点发现、毒性评价、中药药性与配伍理论、证候生物学基础、质量控制、新药发现及中医外治等领域的应用实践,还创新性提出治未病动态机制研究、批量数据再利用、机制驱动药物发现等深度融合场景。

1 单细胞测序技术概述

本节概述单细胞测序技术的主要类型与关键技术环节,重点阐述其如何突破传统批量测序的“平均化”局限,从而为在微观细胞层面衔接中医宏观理论提供方法学依据。

1.1 单细胞测序技术的类型和步骤

单细胞测序技术自2009年诞生以来,已从最初的基因表达检测,逐步发展为涵盖转录组、蛋白组、表观组、空间组等多模态融合的强大工具。根据检测目标的不同,单细胞测序技术可分为单细胞基因组测序、单细胞转录组测序、单细胞表观基因组测序和单细胞蛋白组测序(表1),各类技术通过特异性捕获生物分子揭示细胞间的异质性及功能状态[20]。单细胞测序技术的实验流程通常包括五个关键环节,即单细胞分离、核酸提取与扩增、文库构建、高通量测序以及数据分析[21]。

1.2 单细胞测序技术和批量测序技术

与批量测序技术相比,单细胞测序技术具有显著优势,更契合中医药研究的核心需求(图1,表2)。批量测序技术以组织或细胞群体为研究单位,分辨率处于平均水平,无法区分细胞个体差异,容易掩盖稀有细胞群的特征,但成本较低且技术成熟,数据分析相对简单、

流程标准化;而单细胞测序技术的分辨率处于单细胞水平,能够精准解析细胞亚群、状态过渡和发育轨迹,尽管成本较高,但高通量平台可一次检测数万个细胞,同时数据分析非常复杂,需要专门的预处理、降维、聚类等高级分析手段,才能全面解析细胞功能[22]。

表 1 单细胞测序技术类型

Table 1 Types of single-cell sequencing technologies

技术类型	检测目标	技术原理	技术特点	文献
单细胞基因组测序	单核苷酸变异、拷贝数变异	多次退火环状循环扩增技术扩增高通量测序,减少扩增偏差	高覆盖度、高准确性、单细胞分辨率	[23]
单细胞转录组测序	mRNA表达水平、细胞类型及状态	微流体技术封装细胞与带条形码微珠,捕获mRNA逆转录为cDNA后测序	高通量、高灵敏度、单细胞分辨率	[24]
单细胞表观基因组测序	DNA甲基化状态	亚硫酸氢盐处理转化为甲基化胞嘧啶,聚合酶链反应扩增后高通量测序确定甲基化状态	全基因组覆盖、高分辨率、单细胞分辨率	[25]
单细胞蛋白组测序	蛋白质表达水平、磷酸化状态	质谱流式细胞术结合重金属同位素标记抗体,对单个细胞多参数分析	多参数分析、高灵敏度、单细胞分辨率	[26]

表 2 单细胞测序技术与批量测序技术对比

Table 2 Comparison between single-cell sequencing and bulk sequencing technologies

对比项目	批量测序技术	单细胞测序技术
分辨率	组织或细胞群体平均水平	单细胞水平
异质性分析	无法分辨细胞差异,掩盖稀有细胞群	精准解析细胞亚群、状态过渡及发育轨迹
成本与通量	成本较低,技术成熟	成本高,高通量平台可一次测数万个细胞
数据分析	相对简单,流程标准化	极复杂,须专门预处理、降维、聚类等分析

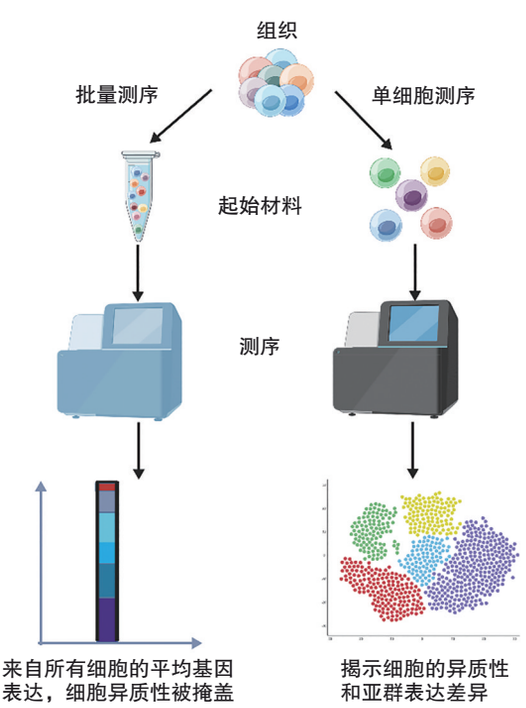


图 1 单细胞测序与批量测序对比图

Fig. 1 Comparison between single-cell sequencing and bulk sequencing

1.3 单细胞数据库

单细胞数据库是单细胞测序技术的重要支撑,通过标准化存储与工具集成有效解决数据碎片化与整合难题,为细胞注释和疾病机制解析提供关键支持,我们对常用单细胞数据库进行总结(图2)。主要分为1)综合性参考图谱数据库:这类数据库可绘制多组织乃至整个生物体的细胞参考图谱,如人类细胞图谱(Human Cell Atlas,HCA)[27]、小鼠细胞图谱(Mouse Cell Atlas,MCA)[28]和Tabula Sapiens(高度标准化的多组织人类单细胞转录组图谱)[29]。2)器官与系统特异性数据库:这类数据库提供组织特异的单细胞深度信息注释与针对性的分析工具,如艾伦脑图谱(Allen Brain Map)提供了多模态人脑和小鼠脑的单细胞和空间转录组数据[30],scLiverDB提供肝脏单细胞数据[31],消化系统预测特征数据库(Predicted Signatures in Digestive System,Pre-Digs)提供消化系统单细胞数据[32]。3)疾病特异性数据库:这类数据库以特定疾病为研究核心,系统收集了疾病状态和正常生理状态的对照数据,为疾病相关的差异分析及临床意义挖掘提供数据支撑。如癌症单细胞状态图谱(Cancer Single-cell State Atlas)和癌症单细胞表达图谱(Cancer

Single-cell Expression Map)主要绘制完整的癌症单细胞功能状态图谱[33-34],疾病相关细胞类型数据库(Disease-related Cell Type Database)系统性识别与疾病发生发展相关的细胞类型,是疾病细胞机制研究的重要数据库[35]。4)多模态与空间转录组数据库:这类数据库整合样本多维度信息,将单细胞转录组、表观组、蛋白组等分子水平数据与细胞在组织原位的空间位置及形态学图像相关联,进而在保留空间背景的前提下全面解析细胞的功能、类型及细胞间的相互作用关系。如人类蛋白质图谱(The Human Protein Atlas,HPA)在单细胞水平描绘人类蛋白质的亚细胞定位特征[36],图像数据资源库(Image Data Resource,IDR)包含整理了大量生物图像公共数据[37]。5)扰动数据库:这类数据库整理基因、药物等扰动因素诱导的单细胞数据,如scPerturb[38]、PertOrg[39]、人类与小鼠RNA-seq数据资源库(All RNA-seq and ChIP-seq Sample and Signature Search,ARCHS4)[40]。单细胞数据库可为中药干预前后细胞亚群的变化分析提供对照基准,也为中药靶向性评估提供重要参考依据,是推动单细胞测序技术与中医药研究深度融合的关键载体,也为中医药研究从经验描述向精准机制解析的转型提供了重要条件支撑。

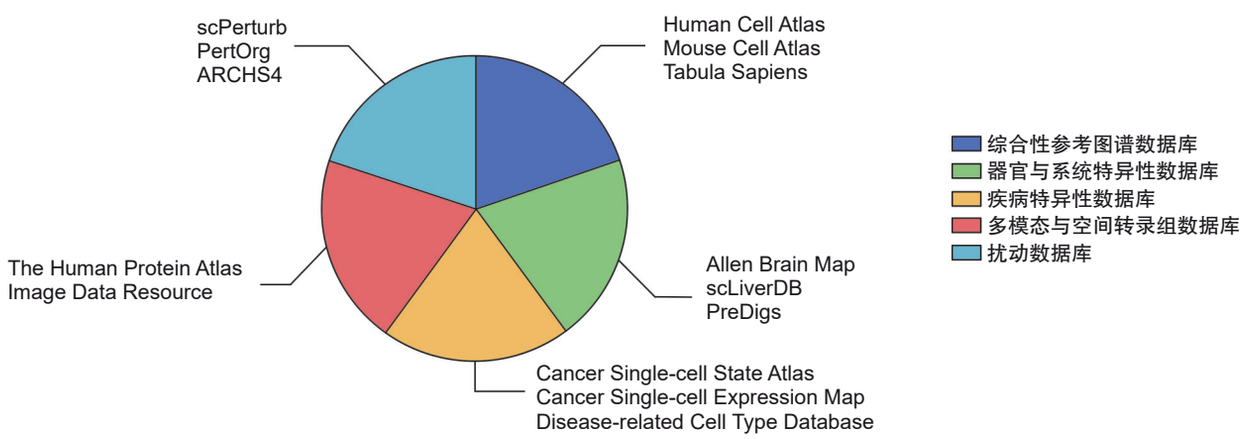


图 2 单细胞数据库资源类型构成

Fig. 2 Landscape of single-cell databases

2 单细胞测序在中医药研究中的应用

单细胞测序技术凭借其高分辨率解析细胞异质性的能力,正推动中医药研究从宏观经验描述转向微观机制解析。本章系统阐述该技术如何通过精准识别细胞靶点、解析状态轨迹与重构相互作用网络,在中药复方机制、活性成分靶点发现、毒性评价、证候生物学基础、质量控制、新药发现及中医外治机制等重点方向(表3),将中医整体观和辨证论治等宏观理论,转化为可在单细胞层面观测和验证的生物学事件。

2.1 单细胞测序在中药作用机制研究中的应用

中药复方通过多成分、多靶点发挥疗效,导致其作用机制难以解析。单细胞测序技术凭借着单细胞分辨率和细胞演化轨迹推断能力,成为解析中药复杂作用机制的重要工具,它能将中药多成分、多靶点的抽象概念转化为具体的细胞生物学过程,直观观察中药对特定细胞亚群的调控作用以及多细胞间的协同效应。陈星伶等[41]通过单细胞转录组测序发现参七解毒颗粒能特异性抑制髓系细胞向克隆性造血表型分化,降低炎症因子和衰老相关基因的表达,从而阻断免疫细胞对成纤维细胞的激活并减轻心肾纤维化。该结果不仅阐明了参七解毒颗粒益气活血解毒治则的作用基础,还通过拟时序分析展现了中药对免疫细胞分化轨迹的调控过程。相较于传统研究方法的“平均化”局限,该技术还能同步解析中药干预前后多种细胞类型的分子状态与相互作用,将中医“整体观念”转化为可观测、可量化的“多细胞网络调控模型”,推动中医药作用机制研究从宏观经验描述向微观精准解析转型。

表3 单细胞测序在中医药研究中的应用

Table 3 Applications of single-cell sequencing in traditional Chinese medicine research

研究方向	研究对象	组织/器官	研究方法	方法类型	优势	鉴别出的细胞数	发表时间	文献
中药作用机制	参七解毒颗粒、衰老及克隆性造血小鼠	小鼠全血和脾脏组织	单细胞转录组测序技术	10× Genomics scRNA-seq	多技术多层面验证、中医理论指导与现代化技术结合	—	2025.03	[41]
中药活性成分作用机制	迷迭香酸	小鼠肾脏组织	单细胞转录组测序技术	10× Genomics scRNA-seq	多组学整合分析、机制解析全面、多维度验证	51 882	2024.01	[42]
	环黄芪醇	小鼠移植肿瘤组织	单细胞转录组测序技术＋单细胞转座酶可及性染色质测序技术	10× Genomics scRNA-seq、scATAC-seq	技术前沿全面、机制明确、多模型验证、临床转化潜力强	—	2022.10	[43]
中药毒性	雷公藤多苷片	小鼠肝脏组织	单细胞转录组测序技术	10× Genomics scRNA-seq	首次构建TGT诱导肝损伤的单细胞图谱、整合多维度分析	46 688	2023.03	[44]
	马兜铃酸	小鼠肝脏组织	单细胞转录组测序技术＋蛋白质组学技术	10× Genomics scRNA-seq	数据可靠,具有临床价值	95 955	2022.09	[45]
中医证候生物学基础	慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者	鼻息肉组织	单细胞转录组测序技术	Smart-seq2	多组学整合分析、中医与现代分子生物学结合	15 140	2025.01	[46]
	脾虚湿蕴证患者	乙状结肠组织	单细胞转录组测序技术	10× Genomics scRNA-seq	结合中医证型、分析深度全面	18 178	2023.01	[47]
	结直肠癌患者	结直肠癌组织	单细胞转录组测序技术	Smart-seq2	技术先进、创新性强、维度全面	662	2021.12	[48]
中药质量控制	穿心莲	叶、茎	质谱成像技术＋单细胞转录组测序技术	DESI-MSI、10× Genomics scRNA-seq	多技术整合、空间代谢解析与细胞定位相结合	8 303	2026.02	[49]
中药新药发现	胃癌	胃癌组织	批量转录组测序技术＋单细胞转录组测序技术	Bulk RNA-seq、10× Genomics scRNA-seq	多组学整合、研究维度全面、应用价值突出	58 724	2025.05	[50]
	新冠后慢性疲劳综合征患者	外周血	单细胞转录组测序技术	10× Genomics scRNA-seq	多组学整合分析、多算法验证、中西医结合研究	19 025	2024.06	[51]
中医外治	阿片类物质使用障碍患者	外周血单个核细胞	单细胞转录组测序技术	DNBelab C scRNA-seq	多组学整合创新、临床与机制结合、试验设计严谨	128 751	2025.06	[52]

注:—表示文献未报道鉴别出的细胞数;DESI-MSI:解吸电喷雾电离质谱成像(Desorption Electrospray Ionization-mass Spectro metry Imaging)。

2.2 单细胞测序在中药活性成分作用机制中的应用

中药药效物质基础和作用靶点的不明确是中药现代化、国际化的主要障碍。单细胞测序技术的单细胞分辨率有助于阐明中药活性成分的靶点与机制[17]。Chen等[42]运用单细胞转录组测序技术,发现迷迭香酸可通过调节氧化应激和炎症,改善糖尿病肾病诱导的肾损伤,具体表现为减轻近端小管S1段和足细胞的损伤,减少S100A4$^+$巨噬细胞的募集以缓解炎症反应,同时降低自然杀伤细胞的细胞毒性,揭示了迷迭香酸治疗糖尿病肾病的科学机制,为迷迭香酸的临床应用提供了依据。Deng等[43]通过单细胞转录组测序和单细胞转座酶可及性染色质测序技术揭示环黄芪醇的抗肿瘤免疫机制。黄芪的主要活性成分环黄芪醇能与组织蛋白酶B特异性结合,抑制肿瘤细胞内主要组织相容性复合体Ⅰ(MHC-Ⅰ)在溶酶体中的分解,促使更多的MHC-Ⅰ聚集到细胞膜上,进而

增强CD8$^+$T细胞对肿瘤的免疫杀伤能力。该发现从免疫学角度阐释了黄芪扶助正气、抵抗癌症的科学基础,将中药药效物质基础的研究提升到了细胞分辨率水平。

2.3 单细胞测序在中药毒性研究中的应用

中药毒性对用药安全至关重要,传统毒性评价方法难以揭示细胞层面的特异性损伤机制。单细胞测序技术能够确认毒性反应,精确识别毒性作用的靶细胞类型,阐明细胞特异性损伤机制,为推进中药减毒增效和安全用药研究提供了关键工具,推动了中药毒性研究向精准化方向发展[19]。Guo等[44]运用单细胞转录组测序技术,发现中药雷公藤的经典制剂雷公藤多苷片的肝毒性涉及肝内多种细胞的协同作用,包括肝内皮细胞炎症、肝细胞功能异常、肝星状细胞活化等,系统揭示了该药通过干扰肝微环境细胞间通讯导致损伤的完整过程。同样,Luo等[45]通过单细胞转录组测序技术和蛋白质组学技术发现马兜铃酸的肝毒性具有明显的细胞特异性,不仅会激活肝细胞的炎症和凋亡通路,还会直接损伤肝窦内皮细胞,同时诱导免疫细胞聚集产生级联反应。毒性成分往往对特定细胞亚群具有选择性损伤作用,这一发现不仅深化了对中药毒性机制的认识,更为中药的精准减毒提供了新思路。

2.4 单细胞测序在中药药性与配伍理论研究中的应用

中药药性理论与配伍规律是中医药理论体系的核心,其生物学机制一直是研究的难点。李毅等[53]用蛋白质组学技术对寒证模型大鼠及温热中药干预后肝线粒体的差异蛋白表达进行分析后,发现寒证的发生与能量代谢相关蛋白的异常表达密切相关,但组织水平的研究无法区分这些变化来源于哪些细胞亚群。在配伍规律研究方面,Zhou等[54]通过代谢组学和PCR技术证实四逆汤全方在抗心衰作用上优于去除任一药味的方剂,体现了“君臣佐使”配伍结构的合理性,但对其协同作用机制的认识仍停留在通路水平。若应用单细胞测序技术,则可解析不同心脏细胞亚群对君药、臣药、佐使药的特异性响应,在单细胞层面揭示中药配伍的协同作用网络,能够从细胞异质性的角度为中药药性理论和配伍规律的研究提供新方法。

2.5 单细胞测序在中医证候生物学基础研究中的应用

传统研究方法难以系统揭示证候的生物学基础,而单细胞测序技术通过高分辨率解析细胞异质性,有助于在单细胞层面探究证候本质。黎祖鸣等[46]用单细胞转录组测序技术对慢性鼻窦炎伴鼻息肉的四种中医证候进行了分析,结果显示不同证候有独特的免疫细胞特征:实证中单核巨噬细胞作用突出,虚证中B细胞评分最高,且实证的单核巨噬细胞的炎症和吞噬活性更强。张诗静等[47]通过单细胞转录组测序技术分析患者结肠组织,鉴定出29个细胞亚群,发现脾虚湿蕴证患者CD4$^+$细胞毒性T细胞、单核细胞等比例升高,NKT细胞、效应记忆型T细胞等减少,明确了该证候的特异性免疫细胞特征,为中医“脾虚湿蕴”的生物学基础提供了细胞层面的证据。Lu等[48]对结直肠癌患者肿瘤组织进行单细胞转录组测序,发现实证、虚证、虚实夹杂证的肿瘤细胞及微环境细胞比例存在差异,且各证候有特异性高表达基因,揭示了中医“虚实”辨证与肿瘤异质性的关联。单细胞图谱正在将中医证候转化为具有特定免疫和基质细胞特征的生物学分型,为辨证论治的现代化提供了潜在客观标准。

2.6 单细胞测序在中药质量控制研究中的应用

中药质量的形成主要与药效成分在药用植物特定细胞类型中的合成、转运及积累过程密切相关,传统质量控制方法难以揭示其微观机制。单细胞测序技术能解析药用植物不同细胞类型之间的基因表达差异,揭示药效成分合成与积累的细胞特异性,为理解中药质量形成的生物学机制提供了新视角[55-56]。该技术的应用价值已经在相关研究中得到体现,例如Zeng等[49]通过整合质谱成像(DESI-MSI)与单细胞转录组测序技术,对中药穿心莲中穿心莲内酯类成分的空间分布与合成途径进行了系统研究。MSI结果显示,穿心莲内酯主要富集于叶片的非叶脉区域及茎的外皮层组织中,结合单细胞转录组测序,发现其关键合成酶基因Ap-CPS2在叶肉细胞中表现出高度特异性表达,表明叶肉细胞是穿心莲内酯生物合成的主要场

所。该研究不仅揭示了药效成分合成的细胞特异性,还通过光诱导实验证实了光照可促进穿心莲内酯在叶肉细胞中的积累,为穿心莲药材的栽培调控和质量提升提供了细胞水平的理论依据。单细胞测序技术可精确追踪药效成分在特定细胞亚群中的合成动态,明确其空间分布和时间特征,这为建立基于细胞类型特异性的中药质量评价体系提供支持,有助于中药质量控制从组织水平向细胞水平提升。

2.7 单细胞测序在中药新药发现研究中的应用

细胞异质性是疾病治疗面临的主要难题之一,单细胞测序技术能解析疾病状态下的细胞组成和分子网络,有助于中药新药发现。乔玉洁等[50]整合批量转录组测序技术与单细胞转录组测序技术,筛选出292个胃癌差异基因及15个核心基因,这些基因在肿瘤异质性细胞亚群中广泛表达,并据此预测出41味潜在靶向中药,为胃癌的中西医结合治疗提供了思路。黎祖鸣等[51]运用单细胞转录组测序技术分析新冠后慢性疲劳综合征患者,发现免疫细胞存在异常状态,据此筛选出关键基因并预测出126味干预中药,其中以补虚、清热、活血化瘀类药物为主。单细胞测序技术能准确识别疾病相关的特定细胞群体及其关键基因,帮助研究人员筛选可能有效的中药成分,这种方法将传统依赖经验的药物筛选转变为基于细胞和分子特征的针对性探索,为中药现代化研究提供了明确的方向。

2.8 单细胞测序在中医外治研究中的应用

中医外治在临床应用广泛,但其作用机制多建立在传统理论基础上,现代生物学证据相对缺乏。单细胞测序技术可在单细胞水平识别外治干预过程中的关键响应细胞亚群,有助于理解“穴位刺激-全身效应”的生物学机制。Chen等[52]在针刺辅助美沙酮减量研究中,运用单细胞转录组测序技术分析阿片类物质使用障碍患者外周血单个核细胞,注释出13种免疫细胞簇,发现针刺可通过上调经典单核细胞中干扰素刺激基因激活抗病毒反应,增强其依赖半乳糖凝集素-9的细胞间通讯,且该细胞亚群变化与美沙酮减量疗效相关。研究还结合了多组学验证,证实针刺可以通过调控“胆汁酸-半乳糖凝集素-干扰素轴”及肠道菌群发挥作用,将“疏通经络、调和气血”的传统论述与单核细胞干扰素基因表达、细胞间通讯等具体生物学过程相联系,为中医外治机制提供了细胞层面的实验依据。

2.9 单细胞测序在中医药研究中的应用前景

当前研究已初步展现出单细胞测序技术在中医药多个领域的应用潜力,但大多数研究仍处于初级阶段,尚未充分发挥该技术的革命性优势。现有的许多研究仅将单细胞测序视为一种更高分辨率的批量测序,主要用于鉴定新的细胞亚群或者描述基因表达变化,还未能深入整合其多模态数据生成能力,我们在对已有研究总结的基础上,探索性地提出一些单细胞技术和中医药研究深度结合的场景(图3)。

2.9.1 治未病的动态机制研究

中医药“治未病”多基于体质辨识和临床症状观察,难以精准界定疾病发生前的“欲病”阶段,也无法捕捉机体从健康到疾病的连续演变过程。而单细胞转录组测序技术能整合健康和疾病不同阶段的细胞相关数据,结合拟时序分析解析细胞状态转换的分子动态变化,为构建“未病-欲病-已病”的连续细胞动态演变轨迹提供可行路径,能在单细胞分辨率下直观呈现并精准识别“欲病”状态[57]。

以非酒精性脂肪性肝炎(Non-alcoholic Steatohepatitis,NASH)为例,整合饮食诱导小鼠模型及不同病程阶段人肝脏的单细胞数据,可以清晰地显示肝星状细胞从静止态经中间活化态向胶原分泌态转变的轨迹,这一转变过程是肝纤维化发生的关键环节[58-59]。在NASH进程中,肝脏驻留的库普弗细胞逐渐减少,由募集的单核细胞分化而来的巨噬细胞显著增加,改变了肝脏免疫微环境[60-61]。利用单细胞时序分析绘制疾病演变图谱,能为精准界定“治未病”的关键干预窗口提供细胞生物学依据,在未来的研究中,系统构建不同器官在健康、亚健康及疾病早期的单细胞时序图谱将形成一套细胞级疾病演变预警系统。通过比较疾病细胞轨迹进程和中医体质或证候演变,可揭示中医疾病指征在疾病演变过程中的微观动态机制,为中医药治未病提供科学证据和指导。在此基础上,观察比较中药干预前后疾病细胞轨迹

和中医指征的变化,能客观评估中药是否逆转或阻断早期异常细胞亚群,推动中医药“未病先防、既病防变”的策略从宏观经验总结走向可量化、可验证的精准医学实践(图3(a))。

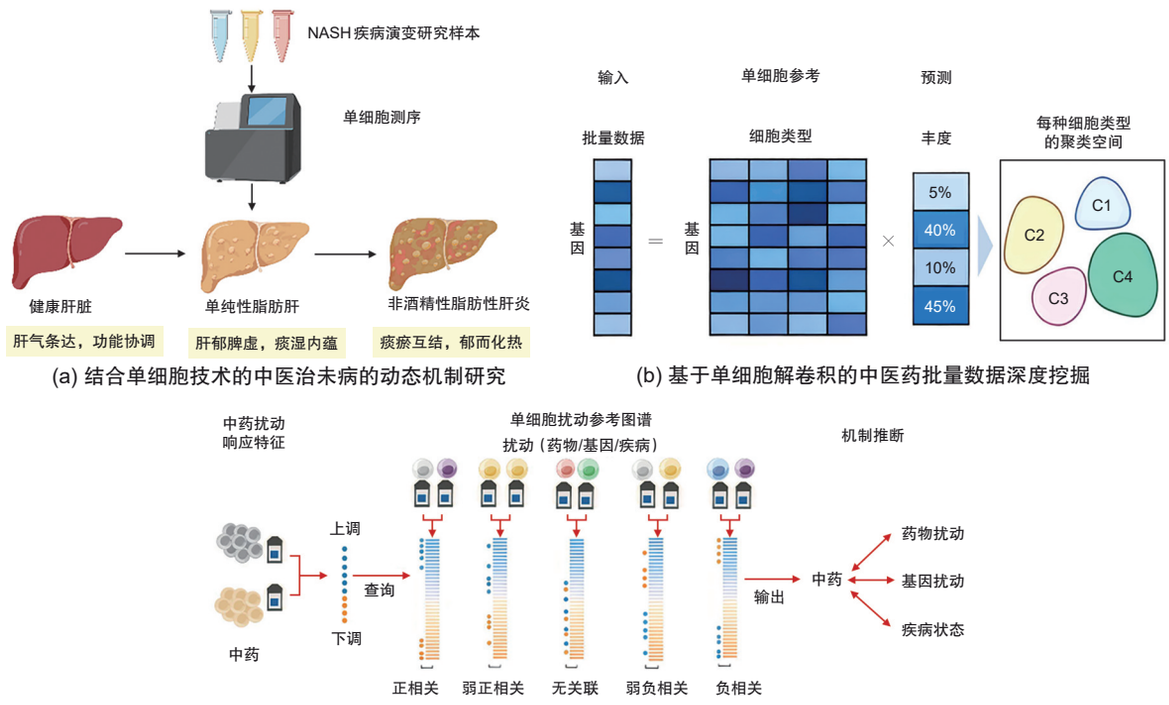


图3 单细胞测序在中医药研究中的应用前景

Fig. 3 Prospects of single-cell sequencing in traditional Chinese medicine research

2.9.2 基于单细胞解卷积技术的批量数据再利用

组学技术在中医药领域的应用已经积累了大量公开获取的批量组学数据,单细胞解卷积技术以高分辨率单细胞数据作为参考图谱,可解构批量转录组数据并推算样本的细胞类型及比例(图3(b))。该技术能高效利用现有批量数据资源,无需开展新实验就能将“平均化”表达数据转化为有价值的细胞组成信息,支持大样本回顾性探索“证候”的细胞生态学基础[62-63];更重要的是,它能直接建立宏观表型与微观机制之间的联系,通过比较中药治疗前后组织样本的细胞组成动态变化,为细胞水平解读中医药的整体调控效应提供关键支持[64]。这些功能使得单细胞解卷积技术在系统揭示中医药整体调节的细胞基础方面具有独特且不可替代的价值。

2.9.3 中医药药物发现

利用单细胞技术可构建高分辨率的“扰动响应图谱”,涵盖基因干扰、药物干扰下的单细胞转录组及图像谱数据[38-40]。将此类数据与中医药组学数据相结合,可重塑中药药物发现的路径与模式,把中药的整体效应解构为特定细胞亚群中的分子事件,推动中药研发从传统的经验筛选向机制先导的精准设计转变,也为中医药的靶点识别、药物重定位及先导化合物优化提供全新的研究视角。

未来可以通过整合基因扰动、药物干预以及疾病状态下的单细胞数据,构建多维度的扰动参考图谱,将中药成分或复方视为化学扰动信号,通过比对分析其诱导产生的转录组及图像特征与多维度参考图谱,即可基于扰动相似性原理推测其潜在作用靶点及适应证,使中药整体药效与可量化的分子扰动特征相关联,有效提升中药新药发现的预测性与靶向性(图3(c))。借助单细胞技术还能从中药复杂的成分体系中高效筛选并验证活性成分,高可信度推测其作用靶点与机制,大幅缩短从临床经验到候选药物的研发周期,也为中药新药的源头创新与现代化发展提供有力的技术支撑。

3 讨论和展望

尽管单细胞测序技术已经在中医药领域有

一定的应用,但广度和深度仍然不够,深层原因在于这项前沿技术与中医药传统理论体系结合不够紧密,技术应用与中医核心理论体系之间存在显著隔阂。从研究范围来看,目前研究多集中于肿瘤、代谢性疾病等病症,对痹证、郁证等中医特色病证涉及较少[65];药材研究对象多为人参、黄芪等常用中药,对小众疗效草药的细胞层面作用探索很少;中药炮制、复方配伍等中医药核心环节也没有全面覆盖,难以体现中医药整体调节的特点[66]。从研究深度来看,现有研究大多停留在测序描述细胞群体组成变化,没有深入探究背后的调控机制或靶细胞作用,而且缺乏功能验证;在理论结合方面,研究成果与阴阳、气血等中医理论的结合浅显;方法上多依赖静态分析,既缺乏动态监测与高级生物信息分析,也忽视了空间转录组等可支持归经理论的研究手段[67]。未来研究需通过扩展研究领域、深化机制解析、强化理论与临床关联,推动单细胞测序技术与中医药研究的深度融合。

除了应用广度和深度的不足,单细胞测序技术本身在中医药研究中的应用也面临一系列技术难题。该技术检测成本较高,操作流程较为复杂,对样本质量要求严格[68]。在数据分析层面,海量信息的处理高度依赖专业生物信息学知识,而如何将单细胞分辨率的离散数据与中医学整体、动态的理论特点相衔接,仍需进一步探索。此外,当前多数研究还停留在相关性描述,明确的因果关系仍有赖于后续实验验证[69]。

单细胞测序技术的进一步发展,有望从以下几个方面拓展中医药研究的路径:与表观遗传、蛋白质组及空间转录组等多模态技术联用,可更为完整地勾勒中药干预下多分子层面的调控事件;结合拟时序分析与类器官模型,能够在单细胞分辨率下追踪中药引起的细胞状态演变过程,并识别其中的关键响应节点;若引入人工智能方法,则可在现有数据基础上开展中药靶点预测、组方优化及疗效评估等探索。上述技术路径的逐步成熟,或将推动中医药研究从宏观经验总结向单细胞分辨率的精准描述转型,为中医药现代化提供方法学基础。

参考文献:

[1] 袁蓉, 信琪琪, 唐仕欢, 等 . 中医整体观指导下的COVID-19治疗: 同时着眼于病毒和宿主的疗法[J]. 中国中药杂志, 2020, **45**(7): 1521-1525. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20200304.501.
Yuan R, Xin Q Q, Tang S H, *et al*. Treatment of COVID-19 Guided by Holistic View of Traditional Chinese Medicine: Therapy Aimed at both Viral and Host[J]. *China J Chin Mater Med*, 2020, **45**(7): 1521-1525. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20200304.501.

[2] Huang K, Zhang P, Zhang Z H, *et al*. Traditional Chinese Medicine (TCM) in the Treatment of COVID-19 and Other Viral Infections: Efficacies and Mechanisms[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, **225**: 107843. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107843.

[3] Wang S, Sun S T, Zhang X Y, *et al*. The Evolution of Single-cell RNA Sequencing Technology and Application: Progress and Perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(3): 2943. DOI: 10.3390/ijms24032943.

[4] Xi Z C, Dai R C, Ze Y F, *et al*. Traditional Chinese Medicine in Lung Cancer Treatment[J]. *Mol Cancer*, 2025, **24**(1): 57. DOI: 10.1186/s12943-025-02245-6.

[5] Ranzoni A M, Strzelecka P M, Cvejic A. Application of Single-cell RNA Sequencing Methodologies in Understanding Haematopoiesis and Immunology[J]. *Essays Biochem*, 2019, **63**(2): 217-225. DOI: 10.1042/ebc20180072.

[6] Kim D, Jeong S, Park S M. Unraveling Flavivirus Pathogenesis: From Bulk to Single-cell RNA-sequencing Strategies[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2024, **28**(5): 403-411. DOI: 10.4196/kjpp.2024.28.5.403.

[7] Navin N, Hicks J. Future Medical Applications of Single-cell Sequencing in Cancer[J]. *Genome Med*, 2011, **3**(5): 31. DOI: 10.1186/gm247.

[8] Kuksin M, Morel D, Aglave M, *et al*. Applications of Single-cell and Bulk RNA Sequencing in Onco-immunology[J]. *Eur J Cancer*, 2021, **149**: 193-210. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.005.

[9] Jovic D, Liang X, Zeng H, *et al*. Single-cell RNA Sequencing Technologies and Applications: A Brief Overview[J]. *Clin Transl Med*, 2022, **12**(3): e694. DOI: 10.1002/ctm2.694.

[10] Van Den Berge K, Perraudeau F, Soneson C, *et al*. Observation Weights Unlock Bulk RNA-seq Tools for Zero Inflation and Single-cell Applications[J]. *Genome Biol*, 2018, **19**(1): 24. DOI: 10.1186/s13059-018-1406-4.

[11] Zhang P, Zhang D F, Zhou W A, *et al*. Network Pharmacology: Towards the Artificial Intelligence-based Precision Traditional Chinese Medicine[J]. *Brief Bioinform*, 2023, **25**(1): bbad518. DOI: 10.1093/bib/bbad518.

[12] Wang J, Song Y L. Single Cell Sequencing: A Distinct New Field[J]. *Clin Transl Med*, 2017, **6**(1): e10. DOI: 10.1186/s40169-017-0139-4.

[13] Steuerman Y, Cohen M, Peshes-yaloz N, *et al*. Dissection of Influenza Infection in Vivo by Single-cell RNA Sequencing[J]. *Cell Syst*, 2018, **6**(6): 679−691.e4. DOI: 10.1016/j.cels.2018.05.008.

[14] Zhang L, Li Z Y, Skrzypczynska K M, *et al*. Single-cell Analyses Inform Mechanisms of Myeloid-targeted Therapies in Colon Cancer[J]. *Cell*, 2020, **181**(2): 442−459.e29. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.048.

[15] Pan Y, Lu F C, Fei Q L, *et al*. Single-cell RNA Sequencing Reveals Compartmental Remodeling of Tumor-infiltrating Immune Cells Induced by Anti-CD47 Targeting in Pancreatic Cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, **12**(1): 124. DOI: 10.1186/s13045-019-0822-6.

[16] Xu Y, Wang Y, Liang L L, *et al*. Single-cell RNA Sequencing Analysis to Explore Immune Cell Heterogeneity and Novel Biomarkers for the Prognosis of Lung Adenocarcinoma[J]. *Front Genet*, 2022, **13**: 975542. DOI: 10.3389/fgene.2022.975542.

[17] 彭菊琴, 任钧国, 刘建勋. 单细胞转录组测序在中药研究中的应用前景[J]. 中国中药杂志, 2021, **46**(10): 2456−2460. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210218.601.
Peng J Q, Ren J G, Liu J X. Application Prospects of Single-cell Transcriptome Sequencing in Traditional Chinese Medicine Research[J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, **46**(10): 2456−2460. DOI: 10.19540/j. cnki. cjcmm.20210218.601.

[18] 涂心怡, 魏君, 王洁, 等. 基于单细胞水平的补肾中药调控骨重建作用机制探讨肾主骨生髓的科学内涵[J]. 中华中医药学刊, 2024, **42**(12): 171−175. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2024.12.035.
Tu X Y, Wei J, Wang J, *et al*. Exploring Scientific Connotation of Kidney Dominating Bone and Producing Marrow Regulating Mechanism of Bone Remodeling by Kidney-tonifying Chinese Medicine Based on Single Cell Level[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2024, **42**(12): 171−175. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2024.12.035.

[19] 李丁, 王婉莹, 孙璐, 等. 组学新技术在中药毒性研究中的应用进展[J]. 中草药, 2025, **56**(2): 731−741. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.02.033.
Li D, Wang W Y, Sun L, *et al*. Application Progress on New Omics Technology in Toxicity Evaluation of Traditional Chinese Medicine[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, **56**(2): 731−741. DOI: 10.7501/j. issn. 0253-2670.2025.02.033.

[20] Lei Y L, Tang R, Xu J, *et al*. Applications of Single-cell Sequencing in Cancer Research: Progress and Perspectives[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, **14**(1): 91. DOI: 10.1186/s13045-021-01105-2.

[21] Kolodziejczyk A A, Kim J K, Svensson V, *et al*. The Technology and Biology of Single-cell RNA Sequencing[J]. *Mol Cell*, 2015, **58**(4): 610−620. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.04.005.

[22] Li X M, Wang C Y. From Bulk, Single-cell to Spatial RNA Sequencing[J]. *Int J Oral Sci*, 2021, **13**: 36. DOI: 10.1038/s41368-021-00146-0.

[23] Zong C H, Lu S J, Chapman A R, *et al*. Genome-wide Detection of Single-nucleotide and Copy-number Variations of a Single Human Cell[J]. *Science*, 2012, **338**(6114): 1622−1626. DOI: 10.1126/science.1229164.

[24] Macosko E Z, Basu A, Satija R, *et al*. Highly Parallel Genome-wide Expression Profiling of Individual Cells Using Nanoliter Droplets[J]. *Cell*, 2015, **161**(5): 1202−1214. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.002.

[25] Smallwood S A, Lee H J, Angermueller C, *et al*. Single-cell Genome-wide Bisulfite Sequencing for Assessing Epigenetic Heterogeneity[J]. *Nat Methods*, 2014, **11**(8): 817−820. DOI: 10.1038/nmeth.3035.

[26] Bendall S C, Simonds E F, Qiu P, *et al*. Single-cell Mass Cytometry of Differential Immune and Drug Responses across a Human Hematopoietic Continuum[J]. *Science*, 2011, **332**(6030): 687−696. DOI: 10.1126/science.1198704.

[27] Regev A, Teichmann S A, Lander E S, *et al*. The Human Cell Atlas[J]. *eLife*, 2017, **6**: e27041. DOI: 10.7554/elife.27041.

[28] Han X P, Wang R Y, Zhou Y C, *et al*. Mapping the Mouse Cell Atlas by Microwell-seq[J]. *Cell*, 2018, **172**(5): 1091−1107.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.001.

[29] Consortium T T S, Jones R C, Karkanias J, *et al*. The Tabula Sapiens: a Multiple-organ, Single-cell Transcriptomic Atlas of Humans[J]. *Science*, 2022, **376**(6594): eabl4896. DOI: 10.1126/science.abl4896.

[30] Sunkin S M, Ng L, Lau C, *et al*. Allen Brain Atlas: An Integrated Spatio-temporal Portal for Exploring the Central Nervous System[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, **41**(D1): D996−D1008. DOI: 10.1093/nar/gks1042.

[31] Pan Q, Li B R, Lin D, *et al*. ScLiverDB: A Database of Human and Mouse Liver Transcriptome Landscapes at Single-cell Resolution[J]. *Small Meth*, 2023, **7**(9): 2201421. DOI: 10.1002/smtd.202201421.

[32] Meng J Y, Han M Y, Huang Y W, *et al*. PreDigs: A Database of Context-specific Cell Type Markers and Precise Cell Subtypes for Digestive Cell Annotation[J]. *Genom Proteom Bioinform*, 2025, **23**(4): qzaf066. DOI: 10.1093/gpbjnl/qzaf066.

[33] Yuan H T, Yan M, Zhang G X, *et al*. CancerSEA: A Cancer Single-cell State Atlas[J]. *Nucleic Acids Res*,

2019, **47**(D1): D900−D908. DOI: 10.1093/nar/gky939.

[34] Zeng J Y, Nie Z, Shang Y F, *et al*. CancerSCEM 2.0: An Updated Data Resource of Single-cell Expression Map across Various Human Cancers[J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, **53**(D1): D1278−D1286. DOI: 10.1093/nar/gkae954.

[35] Kong Y H, Jiang J Y, Kong W K, *et al*. DRCTDB: Disease-related Cell Type Analysis to Decode Cell Type Effect and Underlying Regulatory Mechanisms[J]. *Commun Biol*, 2024, **7**: 1205. DOI: 10.1038/s42003-024-06833-y.

[36] Uhlén M, Fagerberg L, Hallström B M, *et al*. Tissue-based Map of the Human Proteome[J]. *Science*, 2015, **347**(6220): 1260419. DOI: 10.1126/science.1260419.

[37] Williams E, Moore J, Li S W, *et al*. Image Data Resource: A Bioimage Data Integration and Publication Platform[J]. *Nat Meth*, 2017, **14**(8): 775−781. DOI: 10.1038/nmeth.4326.

[38] Peidli S, Green T D, Shen C Y, *et al*. ScPerturb: Harmonized Single-cell Perturbation Data[J]. *Nat Meth*, 2024, **21**(3): 531−540. DOI: 10.1038/s41592-023-02144-y.

[39] Zhai Z Y, Zhang X L, Zhou L, *et al*. PertOrg 1.0: A Comprehensive Resource of Multilevel Alterations Induced in Model Organisms by in Vivo Genetic Perturbation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, **51**(D1): D1094−D1101. DOI: 10.1093/nar/gkac872.

[40] Lachmann A, Torre D, Keenan A B, *et al*. Massive Mining of Publicly Available RNA-seq Data from Human and Mouse[J]. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 1366. DOI: 10.1038/s41467-018-03751-6.

[41] 陈星伶, 赵强强, 李锦, 等. 应用单细胞测序探索参七解毒颗粒对衰老小鼠模型心肾功能的潜在药效机制[J]. 中药新药与临床药理, 2025, **36**(3): 435−445. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2025.03.013.

Chen X L, Zhao Q Q, Li J, *et al*. Exploring the Potential Pharmacological Mechanisms of Shenqi Jiedu Granules on Heart and Kidney Functions in Aging Mice Mouse by Single-cell Sequencing[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2025, **36**(3): 435−445. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2025.03.013.

[42] Chen J H, Zhang Q, Guo J N, *et al*. Single-cell Transcriptomics Reveals the Ameliorative Effect of Rosmarinic Acid on Diabetic Nephropathy-induced Kidney Injury by Modulating Oxidative Stress and Inflammation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, **14**(4): 1661−1676. DOI: 10.1016/j.apsb.2024.01.003.

[43] Deng G L, Zhou L S, Wang B L, *et al*. Targeting Cathepsin B by Cycloastragenol Enhances Antitumor Immunity of CD8 T Cells *via* Inhibiting MHC-I Degradation[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, **10**(10): e004874. DOI: 10.1136/jitc-2022-004874.

[44] Guo Q Y, Wu J P, Wang Q X, *et al*. Single-cell Transcriptome Analysis Uncovers Underlying Mechanisms of Acute Liver Injury Induced by *Tripterygium* Glycosides Tablet in Mice[J]. *J Pharm Anal*, 2023, **13**(8): 908−925. DOI: 10.1016/j.jpha.2023.03.004.

[45] Luo P, Chen J Y, Zhang Q, *et al*. Dissection of Cellular and Molecular Mechanisms of Aristolochic Acid-induced Hepatotoxicity *via* Single-cell Transcriptomics [J]. *Precis Clin Med*, 2022, **5**(4): pbac023. DOI: 10.1093/pcmedi/pbac023.

[46] 黎祖鸣, 任晓蕾, 陈俊旭, 等. 多水平转录组分析探讨慢性鼻窦炎伴鼻息肉"中医证候-分子机制"关联网络与鼻窦炎口服液干预机制的网络药理学分析[J]. 中药新药与临床药理, 2025, **36**(1): 114−124. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2025.01.013.

Li Z M, Ren X L, Chen J X, *et al*. Multi-level Transcriptome Analysis to Explore the Association Network of "TCM Syndrome-molecular Mechanism" of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyp and the Intervention Mechanism of Bidouyan Oral Liquid[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2025, **36**(1): 114−124. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2025.01.013.

[47] 张诗静, 黄卓健, 陶屈源, 等. 单细胞转录组测序溃疡性结肠炎脾虚湿蕴证患者的免疫细胞分子特征[J]. 中国组织工程研究, 2023, **27**(33): 5357−5362. DOI: 10.12307/2023.740.

Zhang S J, Huang Z J, Tao Q Y, *et al*. Molecular Characteristic of Immune Cells in Ulcerative Colitis Patients with Spleen Deficiency and Dampness Syndrome Based on Single-cell RNA Sequencing[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2023, **27**(33): 5357−5362. DOI: 10.12307/2023.740.

[48] Lu Y Y, Zhou C G, Zhu M D, *et al*. Traditional Chinese Medicine Syndromes Classification Associates with Tumor Cell and Microenvironment Heterogeneity in Colorectal Cancer: A Single Cell RNA Sequencing Analysis[J]. *Chin Med*, 2021, **16**: 133. DOI: 10.1186/s13020-021-00547-7.

[49] Zeng H S, Shi M H, Chen Z R, *et al*. Mass Spectrometry Imaging Combined with Single-cell Transcriptional Profiling Reveals the Multidimensional Spatial Distributions and Biosynthetic Pathways of Medicinal Components in *Andrographis paniculata*[J]. *Plant Biotechnol J*, 2026, **24**(5): 2876−2890. DOI: 10.1111/pbi.70534.

[50] 乔玉洁, 马祺, 惠渊, 等. Bulk RNA测序联合单细胞测序识别胃癌核心基因及潜在中药预测[J]. 临床医学研究与实践, 2025, **10**(13): 7−12. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202513002.

Qiao Y J, Ma Q, Hui Y, *et al*. Identification of Gastric Cancer Core Genes and Potential Chinese Medicine

Prediction *via* Bulk RNA Sequencing Combined with Single-cell Sequencing[J]. *Clin Res Pract*, 2025, **10**(13): 7−12. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202513002.

[51] 黎祖鸣, 封杰妮, 陈雪如, 等. 基于单细胞转录组探讨新型冠状病毒感染后慢性疲劳综合征与炎症反应、氧化应激、细胞凋亡之间分子机制及其潜在干预中药预测[J]. 中草药, 2024, **55**(11): 3774−3788. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.11.020.
Li Z M, Feng J N, Chen X R, *et al*. Exploration on Molecular Mechanisms Between Chronic Fatigue Syndrome after COVID-19 and Inflammatory Response, Oxidative Stress and Apoptosis Based on Single Cell Transcriptome and Prediction of Potential Intervention in Traditional Chinese Medicine[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, **55**(11): 3774−3788. DOI: 10.7501/j. issn. 0253-2670.2024.11.020.

[52] Chen Y M, Fan B C, Zeng J C, *et al*. Single-cell RNA Transcriptomics and Multi-omics Analyses Reveal the Clinical Effects of Acupuncture on Methadone Reduction[J]. *Research*, 2025, **8**: 741. DOI: 10.34133/research.0741.

[53] 李毅, 杨贞, 许健, 等. 温热中药对寒症模型大鼠肝线粒体蛋白质组的影响[J]. 中草药, 2014, **45**(3): 373−379. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.03.014.
Li Y, Yang Z, Xu J, *et al*. Effects of Warm and Heat Chinese Herbs on Liver Mitochondria Proteome of Model Rats with Cold Syndrome[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2014, **45**(3): 373−379. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.03.014.

[54] Zhou Q, Meng P, Zhang Y, *et al*. The Compatibility Effects of Sini Decoction Against Doxorubicin-induced Heart Failure in Rats Revealed by Mass Spectrometry-based Serum Metabolite Profiling and Computational Analysis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, **252**: 112618. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112618.

[55] Ryu K H, Zhu Y, Schiefelbein J. Plant Cell Identity in the Era of Single-cell Transcriptomics[J]. *Annu Rev Genet*, 2021, **55**: 479−496. DOI: 10.1146/annurev-genet-071719-020453.

[56] Liu Z X, Yu X L, Qin A Z, *et al*. Research Strategies for Single-cell Transcriptome Analysis in Plant Leaves[J]. *Plant J*, 2022, **112**(1): 27−37. DOI: 10.1111/tpj.15927.

[57] Lin P, Yan X, Jing S Y, *et al*. Single-cell and Spatially Resolved Transcriptomics for Liver Biology[J]. *Hepatology*, 2024, **80**(3): 698−720. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000387.

[58] Dobie R, Wilson-kanamori J R, Henderson B E P, *et al*. Single-cell Transcriptomics Uncovers Zonation of Function in the Mesenchyme during Liver Fibrosis[J]. *Cell Rep*, 2019, **29**(7): 1832−1847. e8. DOI: 10.1016/j. celrep.2019.10.024.

[59] Rosenthal S B, Liu X, Ganguly S, *et al*. Heterogeneity of HSCS in a Mouse Model of NASH[J]. *Hepatology*, 2021, **74**(2): 667−685. DOI: 10.1002/hep.31743.

[60] Guilliams M, Bonnardel J, Haest B, *et al*. Spatial Proteogenomics Reveals Distinct and Evolutionarily Conserved Hepatic Macrophage Niches[J]. *Cell*, 2022, **185**(2): 379−396.e38. DOI: 10.1016/j.cell.2021.12.018.

[61] Remmerie A, Martens L, Thoné T, *et al*. Osteopontin Expression Identifies a Subset of Recruited Macrophages Distinct from Kupffer Cells in the Fatty Liver [J]. *Immunity*, 2020, **53**(3): 641−657.e14. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.08.004.

[62] Jew B, Alvarez M, Rahmani E, *et al*. Accurate Estimation of Cell Composition in Bulk Expression through Robust Integration of Single-cell Information[J]. *Nat Commun*, 2020, **11**: 1971. DOI: 10.1038/s41467-020-15816-6.

[63] Liao J, Qian J Y, Fang Y, *et al*. De Novo Analysis of Bulk RNA-seq Data at Spatially Resolved Single-cell Resolution[J]. *Nat Commun*, 2022, **13**: 6498. DOI: 10.1038/s41467-022-34271-z.

[64] Dong M C, Thennavan A, Urrutia E, *et al*. SCDC Bulk Gene Expression Deconvolution by Multiple Single-cell RNA Sequencing References[J]. *Brief Bioinform*, 2021, **22**(1): 416−427. DOI: 10.1093/bib/bbz166.

[65] Zhang F, Wei K, Slowikowski K, *et al*. Defining Inflammatory Cell States in Rheumatoid Arthritis Joint Synovial Tissues by Integrating Single-cell Transcriptomics and Mass Cytometry[J]. *Nat Immunol*, 2019, **20**(7): 928−942. DOI: 10.1038/s41590-019-0378-1.

[66] Yuan H D, Ma Q Q, Ye L, *et al*. The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products [J]. *Molecules*, 2016, **21**(5): 559. DOI: 10.3390/molecules21050559.

[67] Williams C G, Lee H J, Asatsuma T, *et al*. An Introduction to Spatial Transcriptomics for Biomedical Research [J]. *Genome Med*, 2022, **14**(1): 68. DOI: 10.1186/s13073-022-01075-1.

[68] Wu X Y, Yang X, Dai Y H, *et al*. Single-cell Sequencing to Multi-omics: Technologies and Applications[J]. *Biomark Res*, 2024, **12**(1): 110. DOI: 10.1186/s40364-024-00643-4.

[69] Kuret T, Sodin-šemrl S, Leskošek B, *et al*. Single Cell RNA Sequencing in Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases: Current Applications, Challenges and a Step Toward Precision Medicine[J]. *Front Med*, 2022, **8**: 822804. DOI: 10.3389/fmed.2021.822804.