

# Deciphering spatial domains from spatial multi-omics with SpatialGlue 复现报告

刘睿

## 摘要

本文复现的论文提出了 SpatialGlue，一种基于图神经网络和双重注意力机制的模型，用于空间多组学数据分析。该模型通过整合同一组织切片的多组学模态数据与空间信息，以实现更高分辨率解析组织样本空间域。通过在人类淋巴结、小鼠大脑、小鼠胸腺和脾脏等多种组织和技术平台上的实验验证，SpatialGlue 展现了优越的性能，能够捕捉更精细的解剖学结构和区分复杂细胞亚群，SpatialGlue 为空间多组学分析提供了有效工具，有助于深入理解组织生物学特性，推动相关研究发展。

**关键词：**空间多组学；双重注意力机制；图神经网络

## 1 引言

空间转录组学作为继单细胞转录组学之后的一项重大技术革新，在分析生物样本方面取得了显著进展。当前，这一技术正逐步向空间多组学领域拓展，实现了在同一个组织切片上同时分析不同组学的功能。空间技术主要可以划分为测序技术和成像技术两大类。测序技术包括 DBiT-seq [1]、spatial-CITE-seq [2] 等；成像技术包括 MERSCOPE11 [3]、Nanostring CosMx [4] 等。通过这些技术，研究人员可以在空间背景下获取每个细胞的多种互补视图，为深入了解细胞和组织特性提供了前所未有的机遇。

为了充分利用空间多组学数据构建组织的完整图景，需要对空间感知的异质数据模态进行整合。然而，整合空间多组学数据面临诸多挑战。不同组学的特征数量和统计分布差异显著，且与空间信息的结合进一步增加了复杂性。目前，几乎没有专门用于整合空间多组学数据的工具。现有方法要么只处理单一组学，要么忽略空间信息。虽然 MEFISTO 具有空间多模态整合的功能，但该工具也仅在单细胞多组学联合空间转录组学的分析中进行了验证。对于非空间的多组学数据整合，虽然有一些算法如 Seurat WNN [5]、MOFA+ [6] 等可供选择，但它们要么只适用于特定类型的组学数据，要么简单地假设所有组学的数据特征都同等重要，这在实际情况中并不总是成立。因此，需要更先进的方法来更准确地整合空间多组学数据，以便更深入地理解组织的生物学特性。

本次课程的复现工作 SpatialGlue 将图神经网络与双注意力机制相结合，能够以空间感知的方式整合多组学数据。SpatialGlue 在不同数据集上表现出优于最先进的单峰和非空间方法的性能，能够有效地将多种数据模式与其各自的空间背景相结合，以揭示组织样本的组织学相关结构。

## 2 相关工作

### 2.1 空间转录组技术

空间转录组学 (ST) 代表了一种最先进的技术, 该技术在保留组织空间位置的同时检查来自组织切片的转录组学数据 [7]。近年来, ST 测序技术取得了显著进展, 使研究人员能够在全面的基因组规模上收集组织切片内特定空间坐标处的基因表达数据。这一进展为揭示组织空间结构和理解复杂的生物功能奠定了基础。ST 旨在检查样品中的空间转录组信息, 系统地记录样品中每个空间位置的基因表达谱。然后可以将收集的转录组数据与组织位置相关联, 从而重建组织内每个空间点的基因表达景观 [8]。

### 2.2 多模态组学聚合

多模态组学聚合旨在整合来自同一生物样本的多种组学数据, 以全面分析基因表达和调控过程。现有的多模态组学聚合方法主要可分为三类: 1) 非负矩阵分解; 2) 贝叶斯统计; 3) 深度学习方法。非负矩阵分解将多模态组学数据分解为公共因子矩阵, 以获得统一的表示。贝叶斯统计方法将一个组学数据与其他组学的条件概率分布进行拟合, 但需要生物学先验知识。相比以上两种方法, 深度学习方法由于其可扩展性和优异的性能引起了广泛的关注。TotalVI [9] 基于变分自动编码器将 RNA 和蛋白质数据联合建模到低维空间中以获得全面的表示。MultiVI [10] 对组学数据的每个模态执行独立编码器, 并将多模态编码映射到联合潜在空间。尽管整合了多模态组学, 但这些方法忽略了空间位置对组学特征的影响。与这些现有方法不同, Spatail 模型具有空间信息, 采用了注意力机制来自适应学习组学模态之间以及每种模态内空间位置和组学特征之间的相对重要性。

## 3 本文方法

### 3.1 本文方法概述

本文提出了一种空间感知方法 SpatailGlue, SpatailGlue 通过有效整合多组学模态数据与空间信息, 以更高的分辨率破译组织样本的空间域 (如图 1a 所示), SpatailGlue 是一种基于图神经网络 (GNN) 的深度学习模型 (如图 1b 所示)。SpatailGlue 使用空间坐标和组学数据学习每个模态内的低维嵌入。在每个模态中, SpatailGlue 构建了一个空间邻近图和一个特征相似性图, 它们分别用于将预处理的特征计数数据编码到一个公共的低维嵌入空间中。空间邻近图捕获 spot 之间的空间关系, 而特征图捕获特征相似性。这些构建的图具有独特的语义信息, 可以集成以更好地捕获细胞异质性。

不同的图对每个 spot 贡献了不同的重要性, 为了捕捉这种差异, 模型采用了模态内注意力聚合层来自适应地整合空间和特征图特定的表示得到特定于模态的表示。类似地, 不同的组学模式对每个 spot 具有不同的和互补的贡献。因此, 进一步设计了一个模态间注意力聚合层, 该层学习特定模态的重要性权重, 并自适应地整合特定模态的表示, 以生成最终的跨模态综合潜在表示。学习到的权重说明了每种模态对学习到的每个点的潜在表示的贡献, 从而说明了不同空间域或细胞类型的界限。基于整合的表示, SpatailGlue 可通过聚类识别生物学

相关的空间域，其方法能够高效捕捉组织微环境的复杂异质性和功能区域，为空间多组学数据解析提供了精准高效的解决方案。

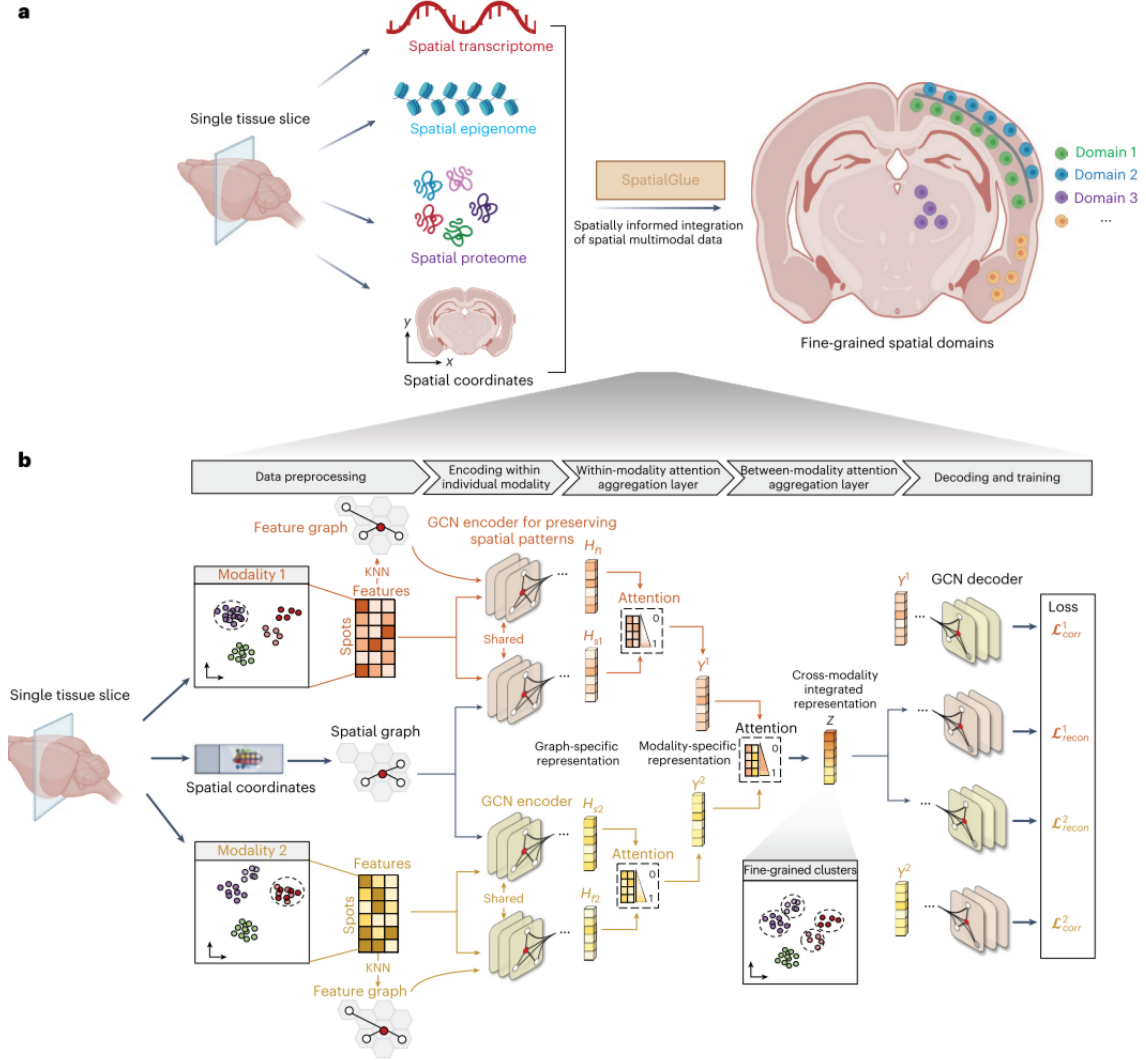


图 1. 模型框架示意图

### 3.2 图卷积编码

每种模态都包含其独特的特征分布。为了将每种模态编码到低维嵌入空间中，采用了 GCN 编码器作为框架的无监督深度图网络编码器。GCN 的主要优势在于，它能够捕获细胞表达模式和邻域连接，同时保留高层次的全局模式。对于每种模态，使用预处理后的特征作为输入，分别在空间邻接图  $G_s$  和特征图  $G_f$  上实现 GCN 编码器，从而学习特定于图的表示  $H$ 。这两种邻居图反映了斑点之间不同的拓扑语义关系。空间图中的语义信息表示斑点之间的物理邻近性，而特征图中的语义信息表示具有相同细胞类型/状态但在空间上非邻近的斑点之间的表型邻近性。这使得编码器能够通过逐层聚合邻居节点的信息，捕获每个斑点的不同局部模式和依赖关系。具体来说，编码器第  $l$  层 ( $l = 1, 2, \dots, L - 1$ ) 的层表示根据以下公式定义：

$$H_{s1}^l = \sigma \left( \tilde{A}_s H_{s1}^{l-1} W_{e1}^l + b_{e1}^l \right)$$

$$H_{f1}^l = \sigma \left( \tilde{A}_f H_{f1}^{l-1} W_{e1}^l + b_{e1}^l \right)$$

$$H_{s2}^l = \sigma \left( \tilde{A}_s H_{s2}^{l-1} W_{e2}^l + b_{e2}^l \right)$$

$$H_{f2}^l = \sigma \left( \tilde{A}_f H_{f2}^{l-1} W_{e2}^l + b_{e2}^l \right)$$

其中,  $\tilde{A} = D^{-\frac{1}{2}} A D^{-\frac{1}{2}}$  表示特定图  $G_s$  和  $G_f$  的归一化邻接矩阵,  $D$  是对角矩阵, 其对角元素定义为  $D_{ii} = \sum_j A_{ij}$ 。特别地,  $\tilde{A}_s$ 、 $\tilde{A}_f^1$  和  $\tilde{A}_f^2$  分别是空间图、模态 1 和模态 2 特征图的归一化邻接矩阵。 $W_{e1}$ 、 $W_{e2}$  和  $b_{e1}$ 、 $b_{e2}$  分别表示可训练的权重矩阵和偏置向量。 $\sigma(\cdot)$  是非线性激活函数 (例如 ReLU)。 $H^l$  表示第  $l$  层的输出表示, 且  $H_{f0}^1 = H_{s0}^1 = X_1$  和  $H_{f0}^2 = H_{s0}^2 = X_2$  设置为原始特征矩阵  $X_1$  和  $X_2$  的 PCA 嵌入。

### 3.3 双重注意力机制

对于数据集成, SpatialGlue 在两个层次上使用双重注意力机制, 首先是模态内的空间信息和测量特征集成, 然后是模态间的多组学集成。双注意力聚合机制能够自适应地捕获不同模式的重要性, 从而实现更准确的整合。

#### 3.3.1 模态内注意力聚合层

每个模态对应构建的空间邻近图和特征相似图具有独特的语义信息, 通过集成这些信息可以更好地捕捉细胞的异质性。但是, 不同的图对每个 Spot 贡献了不同的重要性, 为了捕捉这种差异, 采用了模态内注意力聚合层来自适应地整合空间和特征图特定的表示, 对于每个点, 模型会计算其在不同图中的表示的注意力系数, 并通过 softmax 函数进行归一化, 得到每个图的注意力分数。最终, 通过加权聚合不同图的表示得到模态特定的表示。具体来说, 模态内注意力聚合层的计算过程如下:

1. **计算注意力系数:** 对于每个点  $i$ , 模型计算其在图  $t$  中的注意力系数  $e_t^i$ :

$$e_t^i = q^T \cdot \tanh \left( W_t^{\text{intra}} H_t^i + b_t^{\text{intra}} \right),$$

其中,  $W_t^{\text{intra}}$  和  $b_t^{\text{intra}}$  是可训练的矩阵和偏置向量,  $H_t^i$  是图  $t$  的表示,  $q$  是可训练的权重向量。

2. **计算注意力分数:** 通过 softmax 函数对注意力系数进行归一化, 得到注意力分数  $a_t^i$ :

$$a_t^i = \frac{\exp(e_t^i)}{\sum_{t=1}^T \exp(e_t^i)},$$

其中,  $T$  是图的数量 (如空间邻近图和特征相似图)。

3. **生成模态特定表示:** 最终, 通过加权聚合来自不同图的表示得到模态特定的表示  $y_n^i$ :

$$y_n^i = \sum_{t=1}^T a_t^i H_t^i.$$

### 3.3.2 模态间注意力聚合层

每个单独的组学模式都提供了复杂组织样本的部分视图，需要综合分析才能获得全面的图片。这些视图可能包含互补的和矛盾的元素，因此应该为每种模式分配不同的重要性以实现连贯的数据集成。所以采用了模态间注意聚合层来自适应地集成不同的数据模态，通过为相应的表示分配更大的权重值来关注更重要的组学模式。其具体步骤与模态内注意力聚合层类似：

1. **计算注意力系数：**对于每个点  $i$ ，模型计算其在模态  $m$  中的注意力系数  $g_i^m$ ：

$$g_i^m = v^T \cdot \tanh(W^{\text{inter}} y_i^m + b^{\text{inter}}),$$

其中， $W^{\text{inter}}$  和  $b^{\text{inter}}$  是可训练的权重矩阵和偏置向量， $y_i^m$  是模态  $m$  的表示， $v$  是可训练的权重向量。

2. **计算注意力分数：**通过 softmax 函数对注意力系数进行归一化，得到注意力分数  $\beta_i^m$ ：

$$\beta_i^m = \frac{\exp(g_i^m)}{\sum_{m=1}^M \exp(g_i^m)},$$

其中， $M$  是模态的数量。

3. **生成跨模态整合表示：**最终，跨模态整合的表示  $z_i$  是通过加权聚合不同模态的表示得到的：

$$z_i = \sum_{m=1}^M \beta_i^m \cdot y_i^m.$$

## 3.4 损失函数定义

为了确保模型能够有效地整合多模态数据并保留关键的空间和特征信息。论文中使用了两种主要的损失函数：重建损失（Reconstruction Loss）和对应损失（Correspondence Loss）。以下是对这两种损失函数的介绍：

### 3.4.1 Reconstruction loss

重建损失的核心目标是确保模型生成的整合表示能够精准还原原始的组学数据，从而保留每个模态的关键信息。模型通过解码器将整合表示重建为  $\hat{h}_i^1$  和  $\hat{h}_i^2$ ，并与原始特征  $x_i^1$  和  $x_i^2$  进行对比。使用 Frobenius 范数（即矩阵范数）来衡量重建误差，并通过权重因子  $\gamma_1$  和  $\gamma_2$  平衡不同模态的贡献。

Reconstruction loss 的公式为：

$$\mathcal{L}_{\text{recon}} = \gamma_1 \sum_{i=1}^N \|x_i^1 - \hat{h}_i^1\|_F^2 + \gamma_2 \sum_{i=1}^N \|x_i^2 - \hat{h}_i^2\|_F^2$$

通过最小化重建损失，模型能够确保整合表示能够准确地反映原始数据的表达模式，从而避免在过程中丢失重要特征。

### 3.4.2 Correspondence loss

虽然重建损失可以强制所学习的潜在表示同时捕获不同模态数据的表达信息，但是它不能保证表示流形在模态之间完全对准。为了解决这个问题，增加了一个对应损失函数。对应损失的目的是强制模态特定表示  $y_i^1$  和  $y_i^2$  与通过另一模态的解码器-编码器获得的其对应表示  $\hat{y}_i^1$  和  $\hat{y}_i^2$  之间的一致性。

Correspondence loss 的公式为：

$$\mathcal{L}_{\text{corr}} = \gamma_3 \sum_{i=1}^N \|y_i^1 - \hat{y}_i^1\|_F^2 + \gamma_4 \sum_{i=1}^N \|y_i^2 - \hat{y}_i^2\|_F^2$$

对应损失使得模型能够避免模态间的信息偏差，确保整合后的表示能够充分利用不同模态的互补信息。

## 4 复现细节

### 4.1 与已有开源代码对比

复现的过程中参考了作者源代码，根据论文方法以及相应模型结构，按自己的理解撰写了相应的模型代码，并进行了相关实验。在复现了 SpatialGlue 模型的基础上，将其编码器和解码器结构进行了相应的优化，使得模型可以在不牺牲太多特征表达能力的前提下减少计算复杂度，避免过平滑问题，同时增强节点表示的多样性和稳健性。并在实验相关数据集上，使用有监督指标与包括 SpatialGlue 在内的其他方法进行了对比（如图 2 所示），其中指标数值越高，代表其聚类效果越好。此外，对开源代码中部分可视化代码做出修改与优化。

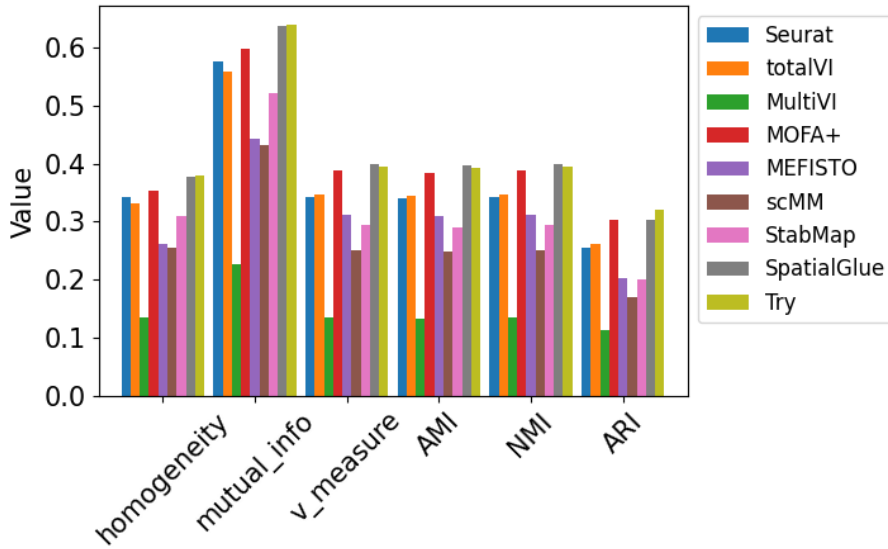


图 2. 改进聚类效果性能比较

### 4.2 数据集介绍

论文使用的数据集包含 5 个模拟数据集和 12 个实验数据集，涵盖了多种组织类型和测序平台，包括小鼠脾脏、胸腺、大脑以及人类淋巴结，并包括 RNA 和蛋白质水平、表观基因组修饰的多模态数据。



Dataset	Name	Platform	Size (spots x genes/proteins/peaks)
Dataset1	Mouse spleen replicate1	SPOTS (RNA-protein)	2,568x32,285, 2,568x21
Dataset2	Mouse spleen replicate2	SPOTS (RNA-protein)	2,768x32,285, 2,768x21
Dataset3	Mouse Thymus1	Stereo-CITE-seq (RNA-protein)	4,697x23,622, 4,697x51
Dataset4	Mouse Thymus2	Stereo-CITE-seq (RNA-protein)	4,253x23,529, 4,253x19
Dataset5	Mouse Thymus3	Stereo-CITE-seq (RNA-protein)	4,646x23,960, 4,646x19
Dataset6	Mouse Thymus4	Stereo-CITE-seq (RNA-protein)	4,228x23,221, 4,228x19
Dataset7	Mouse Brain RNA ATAC P22	Spatial-transcriptome-epigenome	9,215x22,914, 9,215x121,068
Dataset8	Mouse Brain RNA H3K4me3	Spatial-transcriptome-epigenome	9,548x22,731, 9,548x35,270
Dataset9	Mouse Brain RNA H3K27ac	Spatial-transcriptome-epigenome	9,370x23,406, 9,370x104,162
Dataset10	Mouse Brain RNA H3K27me3	Spatial-transcriptome-epigenome	9,752x20,470, 9,752x70,470
Dataset11	Human Lymph Node A1	10x Genomics Visium (RNA-protein)	3,484x18,085, 3,484x31
Dataset12	Human Lymph Node D1	10x Genomics Visium (RNA-protein)	3,359x18,085, 3,359x31
Dataset13	Simulation 1	NSF (Townes et al., 2023)	1,296x1,000, 1,296x1,000
Dataset14	Simulation 2	NSF (Townes et al., 2023)	1,296x1,000, 1,296x1,000
Dataset15	Simulation 3	NSF (Townes et al., 2023)	1,296x1,000, 1,296x1,000
Dataset16	Simulation 4	NSF (Townes et al., 2023)	1,296x1,000, 1,296x1,000
Dataset17	Simulation 5	NSF (Townes et al., 2023)	1,296x1,000, 1,296x1,000

表 1. 数据集介绍

小鼠脾脏数据集 (Dataset1 和 Dataset2): 这两个数据集采自小鼠脾脏, 使用 SPOTS 技术测量 RNA 和蛋白质水平, 分别包含 2,568 和 2,768 个空间点位 (spots)。数据展示了脾脏中免疫相关区域的空间分布, 如 B 细胞、T 细胞和巨噬细胞区域。

小鼠胸腺数据集 (Dataset3 至 Dataset6): 这四个数据集采自小鼠胸腺, 利用 Stereo-CITE-seq 技术联合测量 RNA 和蛋白质水平, 数据点位范围在 4,228 至 4,697。聚焦于小鼠胸腺的皮质和髓质区域及其交界区域。

小鼠大脑数据集 (Dataset7 至 Dataset10): 这些数据集来自小鼠大脑, 结合了空间转录组与表观基因组的信息, 包含 9,215 至 9,752 个点位。展示了包括皮层、基底核和海马在内的大脑解剖结构。

人类淋巴结数据集 (Dataset11 和 Dataset12): 这两个数据集来源于人类淋巴结, 使用 10x Genomics Visium 技术生成, 分别包含 3,484 和 3,359 个点位。数据展示了淋巴结的免疫组织结构, 如淋巴小结及其周围的 T 细胞和 B 细胞区域。

模拟数据集 (Dataset13 至 Dataset17): 这五个数据集为模拟生成的数据, 均包含 1,296 个点位和 1,000 个特征, 它们包括多种模式的合成特征, 用于模拟复杂的 RNA 和蛋白表达情况。

### 4.3 实验环境搭建

CPU: Intel(R) Xeon(R) Gold 6226R CPU @ 2.90GHz

GPU: NVIDIA GeForce RTX 3090

环境	版本
python	3.8
torch	1.8.0
cudnn	10.2
numpy	1.22.3
scanpy	1.9.1
anndata	0.8.0
rapy2	3.4.1
pandas	1.4.2
scipy	1.8.1
scikit_learn	1.1.1
scikit-misc	0.2.0
tqdm	4.64.0
matplotlib	3.4.2
R	4.0.3

表 2. 环境和版本信息

#### 4.4 创新点

虽然 SpatialGlue 模型使用 GCN 作为编码器以捕获空间邻域关系并生成节点嵌入，但 GCN 在处理大规模异质数据时易受计算复杂度高和过平滑问题的限制。此外，GCN 对多模态数据的融合一致性优化不足，可能导致对细粒度空间结构解析的能力受限。基于此，对原模型的解码器结构进行了更改，引入 GraphSAGE 编码器，通过采样邻居节点的聚合策略，显著降低计算复杂度，同时避免过平滑问题。这一改进不仅增强了节点表示的多样性和稳健性，还在处理大规模异质空间多组学数据时表现出更好的模态融合能力，从而提升了对复杂组织空间域的解析效果。

## 5 实验结果分析

在模拟和实验空间多组学数据上对 SpatialGlue 和现有方法进行基准测试，生成了一组由两种模态组成的模拟数据，其中包含基本事实的独特和互补信息 (如图 3(a) 所示)。具体而言，因子 1、3 和 4 由模态 1 确定，而因子 2 通过模态 2 唯一识别。这些模态分别用于模拟转录组和蛋白质组，其中第一种模态遵循零膨胀负二项分布，第二种模态遵循负二项分布。为了进行比较，测试了七种竞争方法：Seurat, totalVI, MultiVI, MOFA+, MEFISTO, scMM 和 StabMap，以及 SpatialGlue。从图 3(b) 可以看出，SpatialGlue 能够清晰地恢复所有四个空间因子，以紧密匹配 Ground truth。Seurat 和 MEFISTO 能够清楚地恢复两个因子 (Seurat 的因子 2 和 4, MEFISTO 的因子 3 和 4)。其他方法能够恢复一些因子，但噪声水平要高得多 (totalVI 的因子 2, MOFA+, MultiVI 和 scMM 的因子 1 和 2, StabMap 的因子 2 和 3)。



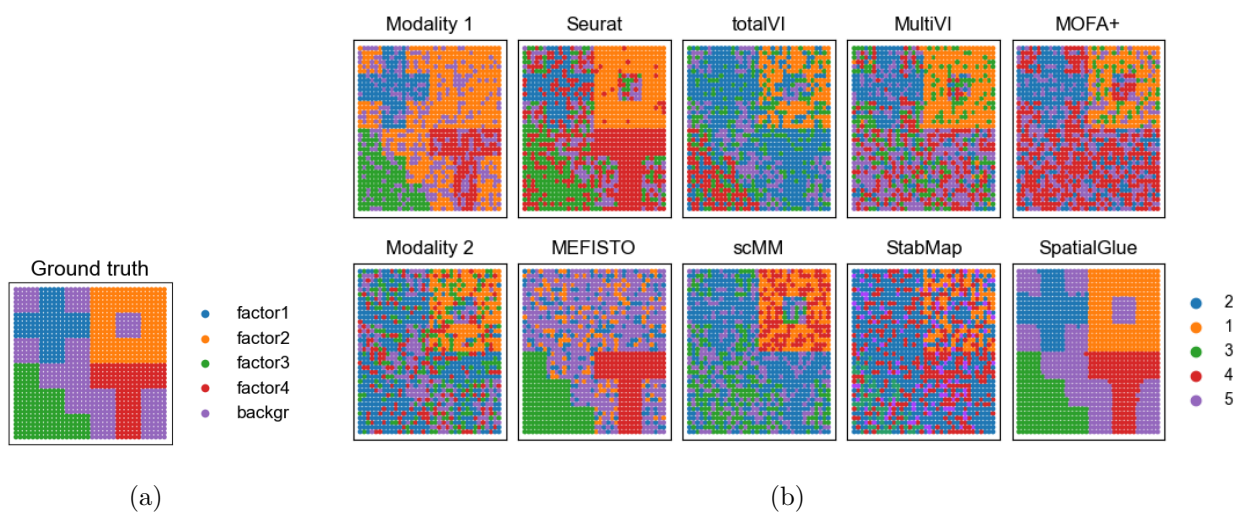


图 3. 模拟数据聚类结果

基于 GoundTruth, 使用监督度量来评估性能, 即同质性, 互信息, v measure, AMI, NMI 和 ARI. 这些指标用于评估聚类结果的质量, 衡量聚类结果与真实标签之间的一致性, 值越大, 表示聚类效果越好. 从图 4 可以看出, SpatialGlue 表现优于所有其他方法.

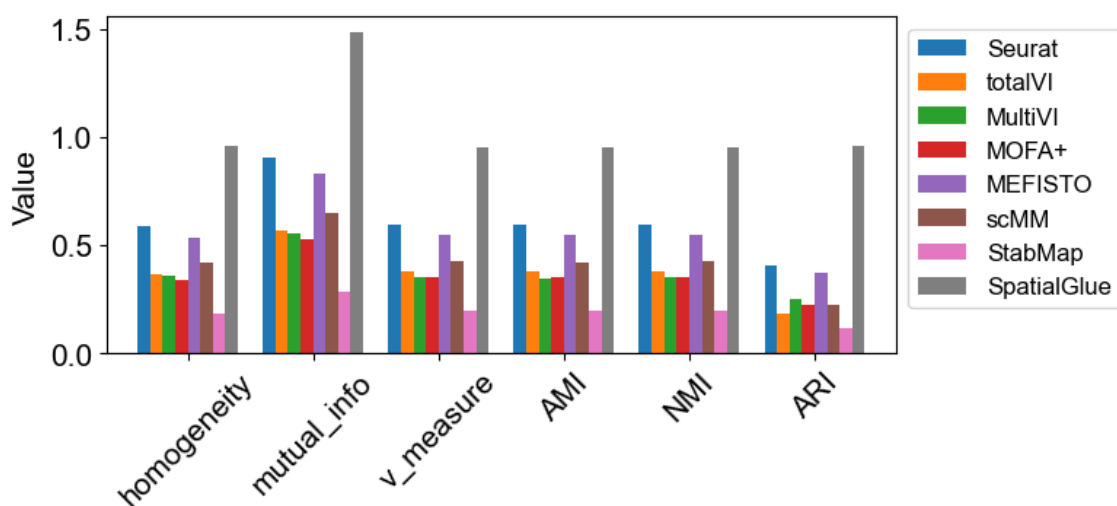


图 4. 各方法性能指标对比

随后, 在修改分布参数后的四个数据集上与其他方法进行了进一步地比对, 用相同的指标测量它们的表现, 并用箱形图展示了对应的结果 (如图 5 所示). 同样, SpatialGlue 表现最好, 其不同数据集之间的差异很小.

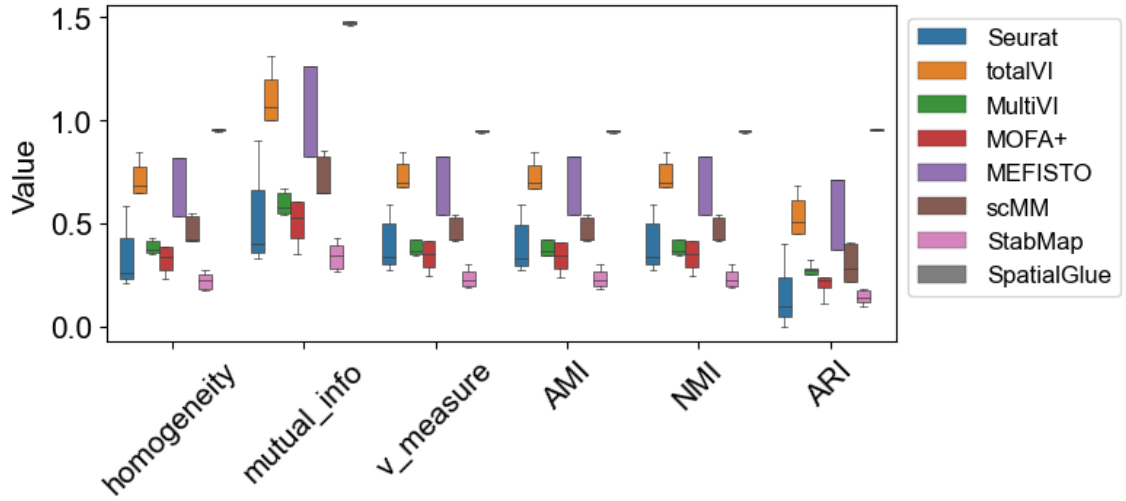


图 5. 性能对比箱线图

利用模拟数据验证了 SpatailGlue 框架可以拓展到三种或更多种模式（如图 6所示），SpatailGlue 能够清晰地恢复所有空间因子，识别出对应组学模态。

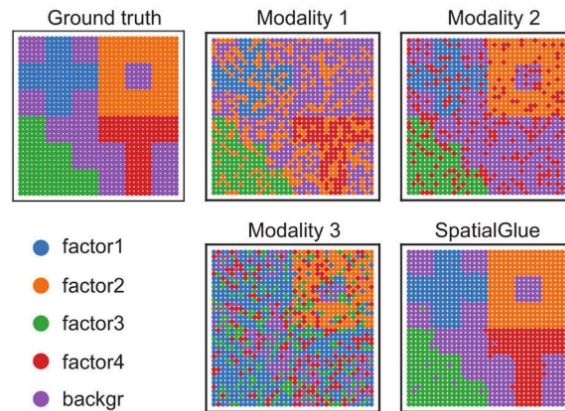


图 6. SpatialGlue 在模拟三组学数据上的表现

在真实数据集上也进行了相应的实验，这里以小鼠大脑表观基因组-转录组数据集为例，同样与其他方法进行了比较，其聚类效果如 7(b) 所示，参照图 7(a) 区域注释图，可以看出 SpatialGlue 捕获了所有上述解剖区域，并在 ctx 和 aca 区域产生了更好的限定层，而其他方法只能捕获 ccg 和少数其他结构。

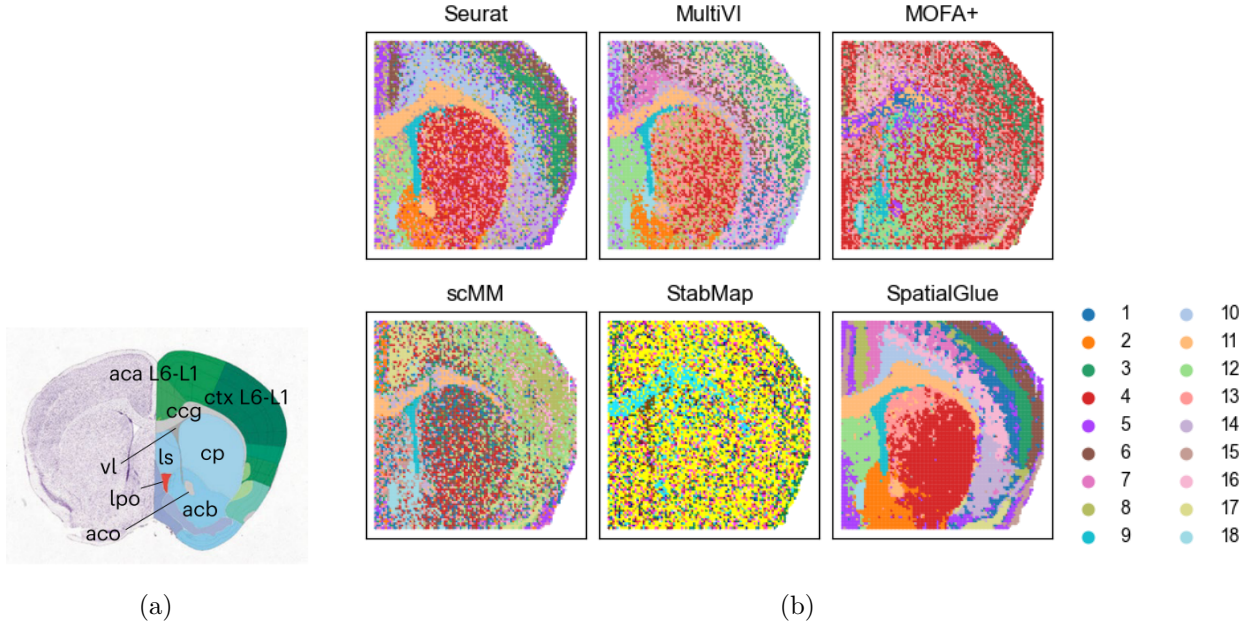


图 7. 小鼠大脑聚类效果对比

在此基础上，进一步绘制了模态权重图（如图 8所示），不同模态的模态权重，表示它们对 SpatialGlue 集成表示的重要性。对于跨模态权重，RNA 模态更好地分离了 ccg 区域，因此被分配了更大的权重。而对于 ctx 和 vl，ATAC 模态显示出更多的贡献，故对应 ATAC 权重更大。因为跨模态权重是基于每个模态的潜在嵌入而不是原始特征矩阵来计算的，所以在这里观察到跨模态权重与单峰聚类之间存在一定程度的差异。

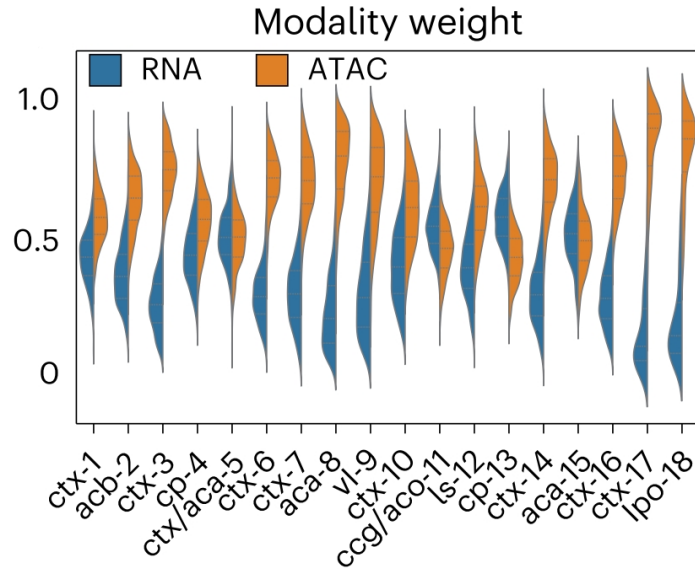


图 8. 各模态的模态权重

由于该数据集没有对应的 GroundTruth，采用了无监督的聚类指标 Moran' s I score 和 Jaccard similarity 来衡量 Spatialglue 和其他方法的性能。如图 9(a) 所示，SpatialGlue 在多模态整合任务中展现了显著的优势，其输出的 RNA 和 ATAC 数据的整合结果在相似性评估上优于其他方法，说明其多模态整合中具有更高的精确度和一致性。同时在图 9(b),Spatialglue

的 Moran's I 分数更高，表明其在空间信息保留方面表现最优，能够更好地反映组织中细胞或区域的空间分布规律。

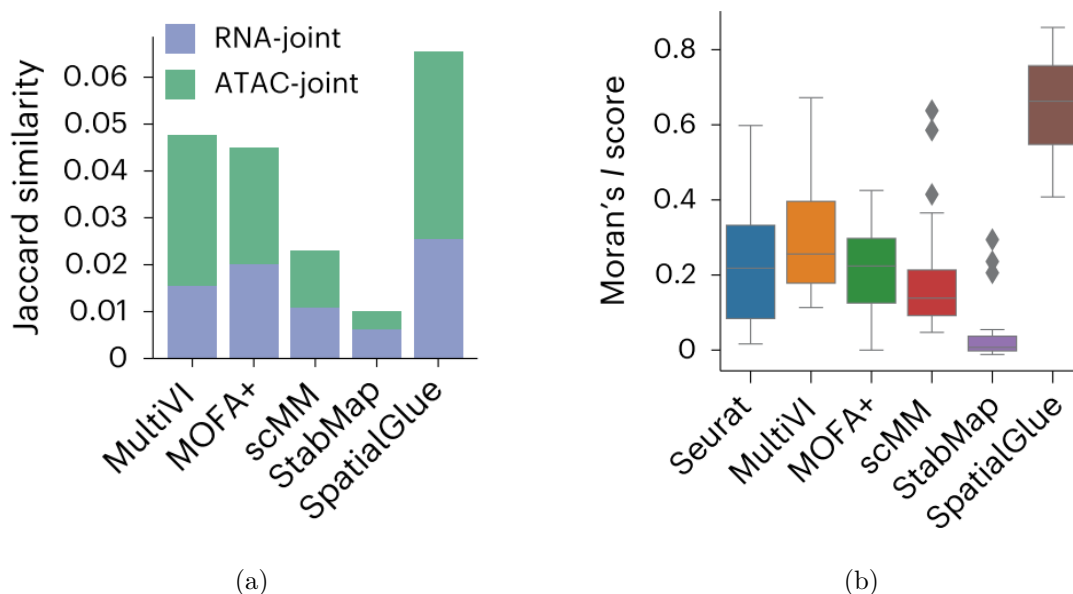


图 9. 无监督指标对比

## 6 总结与展望

在前面五个章节里，分别介绍了复现的论文的不同内容。第一章节介绍复现论文的研究背景、意义；第二章节我对本论文涉及的相关工作进行了介绍，例如空间转录组技术以及多组学聚合；在第三章节中，对复现论文的模型框架进行了大致的介绍，同时介绍模型中使用的图卷积编码以及双重注意力机制在该方法中发挥的作用；第四章节介绍了论文复现的细节，如复现环境、方法的创新点等；第五章节对我训练得到的模型进行结果分析，结果可视化等。

未来将尝试更多拓展方向，例如将图像数据作为一种新的模态进行整合。大多数空间组学技术能够同时生成伴随的成像数据（如 H&E 染色图像），其中包含丰富的细胞和组织形态学信息。这些图像数据可以在模态内或模态间的注意力聚合层中加以整合，从而增强对组织结构的理解。此外，还可以通过整合连续组织切片的多组学数据来进一步扩展功能。这种多切片数据的整合既可以是相同模态的数据，也可以是不同切片中由不同技术获取的多模态数据，通过“镶嵌式”整合进一步提升分析能力。

## 参考文献

- [1] Yang Liu, Mingyu Yang, Yanxiang Deng, Graham Su, Archibald Enniful, Cindy C Guo, Toma Tebaldi, Di Zhang, Dongjoo Kim, Zhiliang Bai, et al. High-spatial-resolution multi-omics sequencing via deterministic barcoding in tissue. *Cell*, 183(6):1665–1681, 2020.

- [2] Yang Liu, Marcello DiStasio, Graham Su, Hiromitsu Asashima, Archibald Enniful, Xiaoyu Qin, Yanxiang Deng, Jungmin Nam, Fu Gao, Pino Bordignon, et al. High-plex protein and whole transcriptome co-mapping at cellular resolution with spatial cite-seq. *Nature Biotechnology*, 41(10):1405–1409, 2023.
- [3] Jonathan Liu, Vanessa Tran, Venkata Naga Pranathi Vemuri, Ashley Byrne, Michael Borja, Yang Joon Kim, Snigdha Agarwal, Ruofan Wang, Kyle Awayan, Abhishek Murti, et al. Concordance of merfish spatial transcriptomics with bulk and single-cell rna sequencing. *Life science alliance*, 6(1), 2023.
- [4] Shanshan He, Ruchir Bhatt, Carl Brown, Emily A Brown, Derek L Buhr, Kan Chantranuvatana, Patrick Danaher, Dwayne Dunaway, Ryan G Garrison, Gary Geiss, et al. High-plex imaging of rna and proteins at subcellular resolution in fixed tissue by spatial molecular imaging. *Nature Biotechnology*, 40(12):1794–1806, 2022.
- [5] Yuhan Hao, Stephanie Hao, Erica Andersen-Nissen, William M Mauck, Shiwei Zheng, Andrew Butler, Maddie J Lee, Aaron J Wilk, Charlotte Darby, Michael Zager, et al. Integrated analysis of multimodal single-cell data. *Cell*, 184(13):3573–3587, 2021.
- [6] Ricard Argelaguet, Damien Arnol, Danila Bredikhin, Yonatan Deloro, Britta Velten, John C Marioni, and Oliver Stegle. Mofa+: a statistical framework for comprehensive integration of multi-modal single-cell data. *Genome biology*, 21:1–17, 2020.
- [7] Yunyun Su, Feifei Cui, Shiyu Yan, Quan Zou, Chen Cao, and Zilong Zhang. Human-spa: An online platform based on spatial transcriptome data for diseases of human systems. In *2023 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*, pages 293–298. IEEE, 2023.
- [8] Ludvig Larsson, Jonas Frisén, and Joakim Lundeberg. Spatially resolved transcriptomics adds a new dimension to genomics. *Nature methods*, 18(1):15–18, 2021.
- [9] Adam Gayoso, Zoë Steier, Romain Lopez, Jeffrey Regier, Kristopher L Nazon, Aaron Streets, and Nir Yosef. Joint probabilistic modeling of single-cell multi-omic data with totalvi. *Nature methods*, 18(3):272–282, 2021.
- [10] Tal Ashuach, Mariano I Gabitto, Rohan V Koodli, Giuseppe-Antonio Saldi, Michael I Jordan, and Nir Yosef. Multivi: deep generative model for the integration of multimodal data. *Nature Methods*, 20(8):1222–1231, 2023.