

降维，以便可视化和后续分析；

- 细胞类型注释：利用已知的细胞标志物（如 SingleR、CellMarker）进行自动化或人工注释，以明确不同细胞群体的功能特性；

step 3. 个体特异性网络构建

- PPI 网络构建：通过 SRING、BioGRID、HPRD 等数据库获取 PPI 信息，以构建并增强基因调控网络；
- 因果推断建模：采用贝叶斯网络、格兰杰因果模型、因果结构学习等方法推导基因之间的因果关系，计算个体特异性因果网络，评估因果关系可信度；

step 4. 关键动态网络生物标志物筛选

- 基因表达变异性分析：计算单细胞水平的基因表达噪声，识别关键波动基因；
- 网络中心性分析：计算网络中心性指标，识别在因果网络中占主导地位的基因；
- 动态网络生物标志物检测：采用 DNB 方法，识别疾病进展过程中的突变点；

step 5. 疾病临界点预测

- 隐马尔可夫建模：采用 HMM 预测疾病从稳定状态到病理状态的转变点；
- 时间序列分析：观察关键基因表达在疾病进展过程中的变化趋势；

step 6. 生物学验证

- 生存分析：在验证数据集上分析关键生物标志物在患者生存预测中的价值；
- GO/KEGG 功能分析：分析关键生物标志物的生物学功能

四 预期结果

本研究将突破传统基于群体水平的复杂疾病研究模式，构建精准、高分辨率的个体特异性因果网络，实现对疾病动态演变的深度解析。通过单细胞组学数据整合、因果推断建模与网络动态分析，本研究不仅有望揭示复杂疾病的核心分子机制，还将为个体化诊断、疾病早期预警及精准治疗提供科学依据。

参考文献

- [1] CHEN L, LIU R, LIU Z P, 等. Detecting early-warning signals for sudden deterioration of complex diseases by dynamical network biomarkers[J/OL]. Scientific Reports, 2012, 2(1): 342. DOI:10.1038/srep00342.
- [2] LIU R, YU X, LIU X, 等. Identifying critical transitions of complex diseases based on a single sample[J/OL]. Bioinformatics, 2014, 30(11): 1579-1586. DOI:10.1093/bioinformatics/btu084.
- [3] CHEN P, LIU R, LI Y, 等. Detecting critical state before phase transition of complex biological systems by hidden Markov model[J/OL]. Bioinformatics, 2016, 32(14): 2143-2150. DOI:10.1093/bioinformatics/btw154.
- [4] CHEN P, LI Y, LIU X, 等. Detecting the tipping points in a three-state model of complex diseases by temporal differential networks[J/OL]. Journal of Translational Medicine, 2017, 15(1):