# 《泛肿瘤异质性血管细胞整合及鉴定指南》团体标准草案编制说明

一、工作简况（任务来源、起草单位、标准主要起草人员）

内皮细胞（endothelial cells，ECs）在血管和淋巴管的内表面形成一层单层内皮。不仅在血管和组织之间的气体和代谢物交换中起着重要作用，ECs还在健康和病理条件下调节血流动态、凝血、血管生成和炎症。根据其在血管系统中的解剖位置，静止组织中的ECs可分为动脉内皮细胞（arterial endothelial cells，ArtECs）、静脉内皮细胞（venous endothelial cells，VenECs）、毛细血管内皮细胞（capillary endothelial cells，CapECs）和淋巴内皮细胞（lymphatic endothelial cells，LECs）。此外，周细胞（pericytes，PCs）和平滑肌细胞（smooth muscle cells，SMCs）也是血管系统中不可或缺的组成部分。无论癌症发生在哪个器官，肿瘤内皮细胞都是肿瘤微环境的关键组成部分，促进肿瘤进展和转移。由于血管生成是癌症的标志之一，抗血管生成疗法（anti-angiogenic therapies，AATs）被广泛应用于多种癌症。通过抑制血管生成和ECs的存活，AATs在临床前动物模型中显著降低了肿瘤血管密度。AATs在癌症患者中显示出临床和生存益处，这归因于复杂的生理和病理机制，包括逆转非肿瘤器官中由血管内皮生长因子（VEGF）引起的全身综合征。然而，AATs的应用受到疗效不足和抗药性的限制，这在不同肿瘤和患者之间存在差异，表明ECs表型在肿瘤间和肿瘤内存在变异。长期以来，人们认识到ECs是异质的，并具有特化的表型，在不同的血管床和器官中执行独特的功能，这可能是AATs局限性的原因之一。单细胞转录组测序技术在识别内皮细胞异质性和鉴定特化表型方面具有重要作用。这项技术能够以单细胞分辨率揭示内皮细胞的多样性和功能特性，帮助我们更好地理解内皮细胞在肿瘤微环境中的作用，并识别出具有特定功能的内皮细胞亚群。通过整合单细胞转录组测序数据，我们可以更精准地设计抗血管生成疗法，提高其在不同肿瘤类型和患者中的疗效。因此，我们制定了《泛肿瘤异质性血管细胞整合及鉴定指南》，为临床和科研工作者提供标准化的参考依据。该指南基于国内外相关文献，并征求了相关领域专家和学者的意见，旨在规范和指导内皮细胞的研究与应用，促进抗血管生成疗法的发展。后续将根据相关领域的研究进展适时修订，以适应临床应用的需要。

本文件起草单位：

本文件由重庆大学附属三峡医院提出。

本文件由中国食品药品企业质量安全促进会归口。

本文件起草单位：中国食品药品企业质量安全促进会、重庆大学附属三峡医院。

本文件主要起草人：印明柱、李鑫、潘旭、叶卓淼、张明辉。

本文件参与起草人：。

## 本文件专家指导组：毛振宾。

## 二、标准制定的目的与意义

1.目的

随着肿瘤研究的不断深入，肿瘤内皮细胞（ECs）、平滑肌细胞（SMCs）和周细胞（PCs）等血管相关细胞在肿瘤发展中的关键作用逐渐凸显。近年来，单细胞组学技术的迅猛发展为解析肿瘤血管细胞的异质性提供了强有力的支撑。借助单细胞RNA测序（scRNA-seq）等前沿技术，我们能够在单细胞层面全面揭示不同类型血管细胞的基因表达特征。这些技术不仅揭示了血管细胞在肿瘤微环境中的多样性，还进一步发现了它们在不同肿瘤类型中的独特功能和潜在的治疗靶点。

然而，由于肿瘤类型的多样性、这些细胞在不同肿瘤中的异质性，以及scRNA-seq数据的复杂性，目前的研究尚缺乏统一的标准和框架来指导。因此，本指南的制定显得尤为重要。通过整合现有的研究成果，本指南旨在制定一套统一的肿瘤相关血管细胞整合和鉴定方法，以提高研究的准确性、一致性和可重复性。同时，该指南也将为未来的相关研究提供标准化的参考和指导，有望推动肿瘤血管细胞研究的深入发展，为肿瘤治疗开辟新的道路。

2. 意义

（1）提高研究质量：本指南的出台旨在促进肿瘤血管细胞研究的标准化和规范化，从而大幅减少因研究方法和数据分析差异而带来的结果不一致性。通过确立统一的整合和鉴定方法，我们能够确保研究结果的准确性和可靠性，为肿瘤治疗提供更为精准有效的靶点和策略，进而提升整体研究质量。

（2）推动精准医疗发展：随着对肿瘤血管细胞异质性的深入洞察，未来的肿瘤治疗将更加注重针对特定细胞类型的精准治疗。本指南的制定将为这一领域的发展提供坚实支撑，助力实现针对不同肿瘤类型和患者个体差异的精准治疗，从而提高治疗效果，减少不必要的副作用，为患者带来更为有效的治疗体验。

（3）促进跨学科融合与创新：肿瘤血管细胞的研究不仅涵盖了肿瘤学、细胞生物学，还涉及生物信息学等多个学科。本指南的制定将极大地推动这些学科的交叉融合与协作，促进相关领域的整体进步。通过共享数据、方法和资源，我们可以实现跨学科的合作研究，共同攻克肿瘤治疗中的种种难题，推动科学的边界不断扩展。

（4）增强国际影响力与地位：本指南的制定将显著提升我国在肿瘤血管细胞研究领域的国际影响力。通过与国际同行分享我们的研究成果和经验，我们可以加强国际交流与合作，共同推动全球肿瘤治疗的发展。这不仅将提高我国在国际肿瘤研究领域的地位，也将为全人类的健康事业作出积极贡献。

综上所述，“泛肿瘤异质性血管细胞整合及鉴定指南”的制定具有深远的意义，它不仅将提高肿瘤血管细胞研究的质量，推动精准医疗的发展，还将促进学科的交叉融合，并显著提升我国在国际肿瘤研究领域的地位和影响力。

## 三、标准的简要编制过程

根据中国食品药品企业质量安全促进会对标准起草制订的要求，起草单位受中国食品药品企业质量安全促进会委托，对国内外肿瘤血管细胞研究现状进行了调研，组织相关专家对研制本标准的意义、必要性、迫切性及预期社会效益进行了详细论证；对肿瘤血管细胞研究、单细胞转录组测序等相关国内外文献情况进行广泛查询和收集，确定了研究内容、研究方法和技术路线。

在拟订标准编制工作计划后，标准起草小组认真研究并细化工作方案，明确分工及进度，广泛进行调研，查阅、收集肿瘤血管细胞相关文献资料，进一步了解研究现状和当前技术手段；通过在PubMed、Google Scholar等学术网站上对国内外肿瘤血管细胞的研究现状进行调研，并在GEO、SRA等平台中收集与下载单细胞转录组测序数据，系统整合团队自测的单细胞转录组数据，最终以泛肿瘤单细胞转录组数据为背景，经过多次试验和优化，确定了最适合的分析方法，以确保数据的准确性和可靠性。通过对收集材料的总结和数据的分析统计，起草小组提出了标准的框架内容，并初步拟定了标准内容。随后，结合实际研究数据，起草小组和相关领域专家共同探讨与商议《泛肿瘤异质性血管细胞整合及鉴定指南》，在汇总反馈意见并处理后，最终完成了标准的送审稿。

### 四、标准编制原则和主要内容

**1. 标准编制原则**

在标准的制定过程中严格遵循国家有关方针、政策、法规和规章，标准的编写规则及表述根据《中华人民共和国标准化法》和GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准的结构和编写规则》要求进行编写。

在标准制定过程中力求做到：技术内容的叙述正确无误；文字表达准确、简明、易懂；标准的构成严谨合理；内容编排、层次划分等符合逻辑与规定。

**2. 标准编制的主要内容**

本标准基本结构如下所示：

2.1 范围

本文件给出了基于单细胞转录组测序数据整合与识别不同功能血管相关细胞的标准化数据处理方法，包括单细胞数据整合，污染因素去除，批次矫正以及细胞亚型鉴定方法等。

本文件适用于肿瘤微环境、血管生成及内皮细胞研究的科学家和研究人员使用。

本文件适合各级医院肿瘤科、病理科等相关科室临床医师以及从事临床教学、科研等工作者使用。

2.2 术语和定义

2.2.1 单细胞转录组测序 single-cell RNA sequencing; scRNA-seq

2.2.2 内皮细胞 endothelial cells；ECs

2.2.3 血管内皮细胞 vascular endothelial cells；VECs

2.2.4 动脉内皮细胞 arterial endothelial cells；ArtECs

2.2.5 静脉内皮细胞 venous endothelial cells；VenECs

2.2.6 毛细血管内皮细胞 capillary endothelial cells；CapECs

2.2.7 淋巴管内皮细胞 lymphatic endothelial cells；LECs

2.2.8 壁细胞 mural cell；MCs

2.2.9 周细胞 pericytes；PCs

2.2.10 平滑肌细胞 smooth muscle cells；SMCs

2.2.11 血管生成 angiogenesis

2.3 泛肿瘤单细胞转录组数据收集与整理

本标准通过整合多个公开数据库，收集了不同类型肿瘤的单细胞转录组数据，进行统一预处理和标准化分析，以确保数据的一致性和可靠性。

2.3.1 原始数据处理

2.3.2 质量控制与数据过滤

2.3.3 主要细胞亚群注释与血管细胞提取

2.4 血管细胞整合与主要细胞群体鉴定

通过对收集的单细胞转录组数据进行整合和分析，提取并鉴定出血管细胞群体。利用聚类分析和标志基因表达情况，进一步识别和分类主要血管细胞群体，以便深入研究其在肿瘤中的作用。

2.4.1 细胞和基因筛选

2.4.2 基因表达矩阵标准化

2.4.3 批次效应消除

2.4.4 血管相关细胞的主要群落注释

3.4.5 整合效果量化

2.5 血管细胞鉴定鲁棒性分析

为确保血管细胞鉴定结果的可靠性和鲁棒性，采用多种分析方法和不同的数据集进行交叉验证。通过比较不同算法和参数设置下的鉴定结果，评估其一致性和稳定性，确认血管细胞群体的准确鉴定。

2.5.1 数据整合方法选择

2.5.2 批次矫正性能比较

2.5.3 LISI分析

2.5.4 血管细胞独立聚类现象分析

2.6 小结及展望

相信本指南相关内容将促进抗血管生成疗法的优化和创新，提高其在不同肿瘤类型和患者中的疗效，最终为癌症治疗带来新的突破。

五、与我国有关法律、法规和其它标准的关系

1. 国内医学伦理批准

此标准相关的数据已在医学研究登记备案信息系统中进行备案，此外，本研究遵循所有相关伦理规定，并获得重庆大学三峡医院伦理委员会的批准。

2. 国内标准、规范及相关文献

目前国内尚未发布泛肿瘤血管细胞整合及鉴定指南。

2. 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

Tumor vasculature at single-cell resolution

Understanding tumour endothelial cell heterogeneity and function from single-cell omics

六、重大分歧意见的处理经过和依据

无重大分歧意见。

1. 贯彻标准的要求和措施建议

在本标准通过审核、批准发布之后，由相关机构组织力量对本标准进行宣贯，在行业内进行推广。建议本标准自发布1个月之后开始实施，并在实践应用中不断修改、完善标准条款。

1. 其他应予说明的事项

2024年7月8日立项会议后无重大修改意见，对团体标准中字词进行修改。