doi:10.3969/j.issn.1673-9833.2025.05.008

基于多尺度图对比学习的空间转录组聚类方法

阳　龙，彭利红，周立前

（湖南工业大学 计算机学院，湖南 株洲 412007）

摘　要：针对图神经网络在空间转录组数据聚类过程中识别的空间域不连续或存在交叉这一问题，提出一种基于多尺度图对比学习的空间转录组聚类方法 mcmlST。首先，使用 SCANPY 和主成分分析法，对空间转录组数据进行预处理。然后对 ST 数据进行增强处理，形成新的视图。接着，基于图自编码器和辅助自编码器，设计双重编码结构，学习空间转录组数据的嵌入特征。最后，基于嵌入特征，使用 *k*-means 算法识别空间转录组数据中的空间域。在 3 个经典的空间转录组数据集（人类大脑皮层右侧背外侧前额叶皮层、人类乳腺癌 Block A Section 1 和 STARmap）上，该方法与 3 个基线方法 conST、CCST 和 DeepST 相比，计算得到更高的 ARI 和 NMI，表明该方法具有优越的空间转录组聚类性能。

关键词：多尺度学习；多头注意力；对比图聚类；深度学习

中图分类号：TP391.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1673-9833(2025)05-0052-06

引文格式：阳　龙，彭利红，周立前 . 基于多尺度图对比学习的空间转录组聚类方法 [J]. 湖南工业大学学报，2025，39(5)：52-57.

A Spatial Transcriptome Clustering Method Based on Multi-Scale Map Contrast Learning

YANG Long，PENG Lihong，ZHOU Liqian

（School of Computer，Hunan University of Technology，Zhuzhou Hunan 412007，China）

Abstract：In view of the flaw of discontinuous or intersecting spatial domains identified by graph neural networks in the clustering process of spatial transcriptome data, a spatial transcriptome clustering method mcmlST, which is based on multi-scale graph contrastive learning, has thus been proposed. Firstly, the spatial transcriptome data is preprocessed by using SCANPY and principal component analysis, followed by an enhancement of the ST data to form a new view. Next, based on graph autoencoders and auxiliary autoencoders, a dual encoding structure is designed to learn the embedded features of spatial transcriptome data. Finally, the *k*-means algorithm is used for an identification of spatial domains in spatial transcriptome data on the basis of embedded features. On three classic spatial transcriptome datasets (right dorso lateral prefrontal cortex, human breast cancer Block A Section 1 and STARmap), the proposed method calculates higher ARI and NMI compared with the three baseline methods conST, CCST, and DeepST, indicating a superior spatial transcriptome clustering performance.

Keywords：multi-scale learning；multi-head attention；contrast graph clustering；deep learning

收稿日期：2025-02-19

基金项目：国家自然科学基金资助项目（62072172）

作者简介：阳　龙，男，湖南工业大学硕士生，主要研究方向为医学人工智能，E-mail：1871374236@qq.com

通信作者：周立前，男，湖南工业大学教授，主要研究方向为医学人工智能，E-mail：zhoulq11@163.com

0　引言

单细胞 RNA 测序技术的进步极大地推动了细胞生物学的发展 [1]。然而，单细胞 RNA 测序技术只提供了细胞的基因表达谱，忽略了其空间位置信息，导致识别的细胞聚类不连续 [2]。空间转录组（spatial transcriptomics，ST）测序技术提供了丰富的基因表达和空间位置信息，有助于细胞通讯预测、组织结构探索和疾病致病机理解析 [3]。空间域识别，即 ST 数据聚类，有助于更好地了解复杂组织中的细胞组成和特定转录组，是 ST 数据分析过程中必不可少的步骤。

当前，空间域识别方法主要包括传统聚类方法和空间聚类方法。传统聚类方法以基因表达信息为输入划分空间域，如 *k*-means[4] 和分层聚类 [5] 等。然而，它们所获得的 ST 数据聚类与组织切片几乎没有对应关系 [6]。相比之下，空间聚类方法有效地结合了基因表达、空间位置和组织形态学信息，能更好地识别 ST 数据中的细胞类型 [7]。例如，STdeconvolve 结合解卷积方法，能精确推断细胞类型组成 [8]。SpatialDE 方法能基于基因表达差异，识别具有空间特异性的基因和区域 [9]。Seurat 方法使用多尺度分析和聚类算法，揭示细胞类型和空间结构 [10]。LIGER（linked inference of genomic experimental relationships）通过整合空间转录组和单细胞 RNA 测序数据，实现跨数据集的细胞类型识别和空间域划分 [11]。SpaOTsc 方法优化了 ST 数据的传输策略，可实现细胞的空间分布推断与聚类 [12]。stLearn 结合机器学习和空间信息，对 ST 数据进行深度挖掘，识别细胞类型和空间模式 [13]。Spark[14] 基于 ST 数据的细胞类型特异性基因表达，通过聚类分析识别空间域。

近年来，图神经网络在处理非欧几里得结构数据方面显示了巨大潜力 [15]，被广泛应用于 ST 数据聚类中。例如，STGIC（spatial transcriptomic clustering with graph and image convolution）结合图卷积技术聚类 ST 数据中的细胞 [16]；SCAN-IT 利用图神经网络对空间转录组图像进行分割，将细胞作为像素、细胞内的基因表达作为颜色通道，实现空间域识别 [17]；CCST（cell clustering for spatial transcriptomics）基于图卷积以及深度图信息矩阵进行空间域的分割 [18]；DeepST 通过变异图自编码器划分空间域 [6]；XVGAE（cross-view graph autoencoders）设计一种跨视图的图神经网络方法识别空间域 [19]；conST 通过掩盖节点属性形成增强数据，随后使用对比学习聚类 ST 数据 [20]。尽管这些方法对识别空间域有一定帮助，但他们更侧重于局部邻接信息，忽略了高阶数据结构，使得识别的空间域存在交叉或者不连续等问题。

为解决上述问题，本文提出一种基于多尺度特征学习的对比图聚类方法。在多尺度特征学习机制下，模型能充分学习高阶数据结构。本文主要贡献如下：

1）提出了基于多尺度图对比学习的 ST 数据聚类方法（spatial transcriptome clustering based on multi-scale contrast map learning，mcmlST）。该模型基于多尺度特征学习对高阶邻居信息进行传播，基于对比学习框架学习数据的潜在特征，最后使用 *k*-means 聚类算法识别 ST 数据的空间域。

2）提出了多尺度特征学习模型。该模型通过多阶邻接矩阵进行信息传播，使用基于注意力的自适应聚合机制，为不同阶信息动态分配权重，实现信息的自适应聚合，极大地提高了节点深层结构信息的提取，增强了网络处理复杂数据的能力。

1　方法

1.1　数据来源及预处理

本研究中使用 3 个 ST 数据集验证模型性能，即 2 个 10 × Genomics 数据集和 1 个 STARmap 数据集。其中，10 × Genomics 数据集包括人类背外侧前额叶皮层（dorsolateral prefrontal cortex dataset，DLPFC）和人类乳腺癌 Block A Section 1。DLPFC 数据集包括 12 个人类 DLPFC 切片，分别取自 3 个样本 [21]，每个切片包含 5~7 个人工标注的区域，根据切片的不同，细胞的总数为 3 498~4 789 个不等；人类乳腺癌 Block A Section 1 数据集中包含了 2 518 个细胞和 19 743 个基因；STARmap 数据集 [22] 中包含了 1 207 个细胞和 1 020 个基因。

本研究对选用的 3 个 ST 数据集进行了预处理。首先，过滤掉每个细胞中平均表达量低于 3 的基因，以实现质量控制。然后，通过 Scanpy 软件包，对原始基因表达数据进行对数转换，并进行归一化处理。最后，选择 3 000 个高变基因，使用主成分分析方法对数据进行降维，将降维后的数据作为模型输入。

1.2　mcmlST 算法

1.2.1　图构建

为了描述 ST 数据 $\boldsymbol{Y}_1=\{\boldsymbol{y}_1, \boldsymbol{y}_2, \cdots, \boldsymbol{y}_n\}\in\mathbf{R}^{n\times d}$（$\boldsymbol{y}_1$、$\boldsymbol{y}_2$、$\boldsymbol{y}_n$ 为单个细胞的特征向量，n 为 ST 数据中细胞的数量，d 为细胞的维度，即基因的数量）中细胞之间的位置关系，本文通过细胞的空间坐标计算其欧氏距离，然后通过预定义的半径 r 将空间信息转化为空间邻居网络。随后，根据邻居网络构建邻接矩阵 $\boldsymbol{A}$，在邻接矩阵 $\boldsymbol{A}$ 中，如果细胞 i 和 j 是邻居，则

$\boldsymbol{A}_{ij}=\boldsymbol{A}_{ji}=1$，否则 $\boldsymbol{A}_{ij}=\boldsymbol{A}_{ji}=0$。最后，结合邻接矩阵和基因表达信息构建无向图 $G=(\boldsymbol{Y}_1, \boldsymbol{A})$。

1.2.2 多尺度特征学习

图神经网络通过堆叠多个网络层来获得高阶邻居信息，这种方法不仅需要学习大量的参数，还容易导致过度平滑问题。为此，本文构建多个高阶邻接矩阵以传播信息。这种方法突破了直接邻接矩阵的限制，使得模型能够获得更多的全局邻居信息。给定 ST 数据集 $\boldsymbol{Y}_1 \in \mathbf{R}^{n\times d}$，其 k 阶邻居信息通过式（1）进行传递：

$$\boldsymbol{N}^{(k)}=\hat{\boldsymbol{A}}^k \varphi\left(\boldsymbol{Y}_1 \boldsymbol{W}^{(k)}\right), \tag{1}$$

式中：$\boldsymbol{N}^{(k)}$ 为多尺度上下文信息；$\boldsymbol{W}^{(k)}$ 为 k 阶邻居信息可学习的参数，且 $\boldsymbol{W}^{(k)}\in\mathbf{R}^{n\times h}$，其中 h 为隐藏层中的特征维度；$\hat{\boldsymbol{A}}$ 为归一化的邻接矩阵；$\varphi(\cdot)$ 为激活函数。

通过消息传递，模型可以获得一组多尺度的上下文信息 $\left[\boldsymbol{N}^{(1)};\ \boldsymbol{N}^{(2)};\ \cdots;\ \boldsymbol{N}^{(k)}\right]$，其中 $\boldsymbol{N}^{(k)}\in\mathbf{R}^{n\times h}$。

当完成高阶信息传播后，为了捕获更加具有意义的细胞特征，本文设计了一个基于注意力的自适应聚合策略。该策略可以自适应地融合不同阶邻接矩阵的信息，确保模型不仅可以利用局部邻接信息，还可以利用全局邻接信息。

具体来说，首先，将多尺度上下文信息 $\left[\boldsymbol{N}^{(1)};\ \boldsymbol{N}^{(2)};\ \cdots;\ \boldsymbol{N}^{(k)}\right]$，最大池化为 $\left[\boldsymbol{d}^{(1)};\ \boldsymbol{d}^{(2)};\ \cdots;\ \boldsymbol{d}^{(k)}\right]$，其中 $\boldsymbol{d}^{(k)}\in\mathbf{R}^{1\times h}$。接着，将所有的池化向量连接成矩阵 $\boldsymbol{D}$，$\boldsymbol{D}\in\mathbf{R}^{k\times h}$。为了学习不同阶邻居的信息，模型通过多层感知器实现全连接矩阵 $f_m(\cdot)$，以学习自适应权重矩阵：

$$\boldsymbol{M}=softmax(f_m(\boldsymbol{D}))。 \tag{2}$$

式中：$\boldsymbol{M}$ 为自适应权重矩阵，取第 k 阶卷积得到的特征均值，且 $\boldsymbol{M}\in\mathbf{R}^{k\times h}$；$softmax(\cdot)$ 为激活函数。

值得注意的是，权重矩阵 $\boldsymbol{M}$ 的第 k 行表示 k 阶邻接信息的注意力向量。给定注意力系数向量 $\boldsymbol{\partial}\in\mathbf{R}^{1\times h}$，其中 $\boldsymbol{\partial}^{(k)}$ 为权重矩阵 $\boldsymbol{M}$ 的第 k 行，k 阶邻接信息通过与注意力系数向量相乘以更新不同阶邻接信息 $\hat{\boldsymbol{N}}^{(k)}$：

$$\hat{\boldsymbol{N}}^{(k)}=\boldsymbol{\partial}^{(k)}\cdot\boldsymbol{N}^{(k)}。 \tag{3}$$

最后，将多尺度特征信息相加融合，得到多尺度特征学习模块的输出 $\boldsymbol{Z}$：

$$\boldsymbol{Z}=\sum_{k=1}^{n}\hat{\boldsymbol{N}}^{(k)}。 \tag{4}$$

1.2.3 双重编码器

在编码阶段，本文使用多重编码器对 ST 数据进行编码。首先，对 ST 数据 $\boldsymbol{Y}_1$ 使用数据增强，生成新视图 $\boldsymbol{Y}_2\in\mathbf{R}^{n\times d}$。接着，使用图自编码器（graph autoencoder，GAE）对图像数据进行编码。同时，将多尺度特征学习模块无缝集成到图自编码器中。通过集成，模型更详细地学习图像的拓扑信息和节点特征，以确保能有效地捕获全局特征和局部特征。随后，将多个多尺度特征学习模型进行堆叠，以进一步增强结构特征的表示。

同时，本研究还使用了辅助自编码器（auxiliary auto encoder，AE）。辅助自编码器与图自编码器形成互补，为模型提供不同视角的数据模式，使得模型更加健壮。最后，通过合并图自编码器和辅助自编码器的输出，得到 ST 数据 $\boldsymbol{Y}_1$ 和增强视图 $\boldsymbol{Y}_2$ 的嵌入特征表示：

$$\boldsymbol{Z}^{v_1}=\sigma\cdot Z_{\mathrm{GAE}}\left(\boldsymbol{Y}_1, \boldsymbol{A}\right)+(1-\sigma)\cdot Z_{\mathrm{AE}}\left(\boldsymbol{Y}_1\right),$$

$$\boldsymbol{Z}^{v_2}=\sigma\cdot Z_{\mathrm{GAE}}\left(\boldsymbol{Y}_2, \boldsymbol{A}\right)+(1-\sigma)\cdot Z_{\mathrm{AE}}\left(\boldsymbol{Y}_2\right)。$$

式中：σ 为平衡参数；$\boldsymbol{Z}^{v_1}$、$\boldsymbol{Z}^{v_2}$ 为嵌入特征；Z_{GAE} 为图自编码器；Z_{AE} 为自编码器。

随后，通过计算视图（$\boldsymbol{Z}^{v_1}$，$\boldsymbol{Z}^{v_2}$）的对比损失 $\ell\left(\boldsymbol{Z}_i, \boldsymbol{Z}_j\right)$，定义模型的对比损失函数 $\mathcal{L}_{\mathrm{C}}$：

$$\ell\left(\boldsymbol{Z}_i, \boldsymbol{Z}_j\right)=-\log\frac{\mathrm{e}^{sim\left(\boldsymbol{Z}_i, \boldsymbol{Z}_j\right)}}{\mathrm{e}^{sim\left(\boldsymbol{Z}_i, \boldsymbol{Z}_j\right)}+\sum_{k\neq i}\mathrm{e}^{sim\left(\boldsymbol{Z}_k, \boldsymbol{Z}_j\right)}},$$

$$\mathcal{L}_{\mathrm{C}}=\frac{1}{2n}\sum_{i=1}^{n}\left[\ell\left(\boldsymbol{Z}_i, \boldsymbol{Z}_j\right),\ \ell\left(\boldsymbol{Z}_j, \boldsymbol{Z}_i\right)\right]。$$

多尺度特征学习的编码器和解码器为对称结构，其损失定义如下：

$$\mathcal{L}_{\mathrm{GAE1}}=\frac{1}{n}\left\|\boldsymbol{Z}^{v_1}-\boldsymbol{A}\boldsymbol{Y}_1\right\|^2+\lambda\cdot\frac{1}{n}\left\|\hat{\boldsymbol{A}}-\boldsymbol{A}\right\|^2,$$

$$\mathcal{L}_{\mathrm{GAE2}}=\frac{1}{n}\left\|\boldsymbol{Z}^{v_2}-\boldsymbol{A}\boldsymbol{Y}_2\right\|^2+\lambda\cdot\frac{1}{n}\left\|\hat{\boldsymbol{A}}-\boldsymbol{A}\right\|^2,$$

$$\mathcal{L}_{\mathrm{AE1}}=\frac{1}{n}\left\|\hat{\boldsymbol{Y}}_1-\boldsymbol{Y}_1\right\|^2,$$

$$\mathcal{L}_{\mathrm{AE2}}=\frac{1}{n}\left\|\hat{\boldsymbol{Y}}_2-\boldsymbol{Y}_2\right\|^2,$$

式中：$\hat{\boldsymbol{Y}}_1$、$\hat{\boldsymbol{Y}}_2$ 为重构特征数据；$\mathcal{L}_{\mathrm{GAE1}}$、$\mathcal{L}_{\mathrm{GAE2}}$ 为图自编码器损失函数；$\mathcal{L}_{\mathrm{AE1}}$、$\mathcal{L}_{\mathrm{AE2}}$ 为自编码器损失函数。

最终的模型损失函数定义为

$$\mathcal{L}=\mathcal{L}_{\mathrm{C}}+\mu\mathcal{L}_{\mathrm{GAE1}}+(1-\mu)\mathcal{L}_{\mathrm{GAE2}}+\omega\mathcal{L}_{\mathrm{AE1}}+(1-\omega)\mathcal{L}_{\mathrm{AE2}}。$$

式中：μ 和 ω 为损失平衡参数。

最后，通过融合两个由不同视图学习到的嵌入特征 $\boldsymbol{Z}^{v_1}$ 和 $\boldsymbol{Z}^{v_2}$，得到共识嵌入矩阵 $\boldsymbol{Z}_{\mathrm{C}}$：

$$\boldsymbol{Z}_{\mathrm{C}}=\beta\boldsymbol{Z}^{v_1}+(1-\beta)\boldsymbol{Z}^{v_2}。$$

式中 β 为超参数，用以调节不同数据视角的权重。

1.2.4 聚类和可视化

在得到嵌入向量后，本文使用 k-means 聚类算法识别 ST 数据中的细胞类型。

综上所述，本文提出 mcmlST 算法对 ST 数据进行聚类，mcmlST 算法流程见图 1。

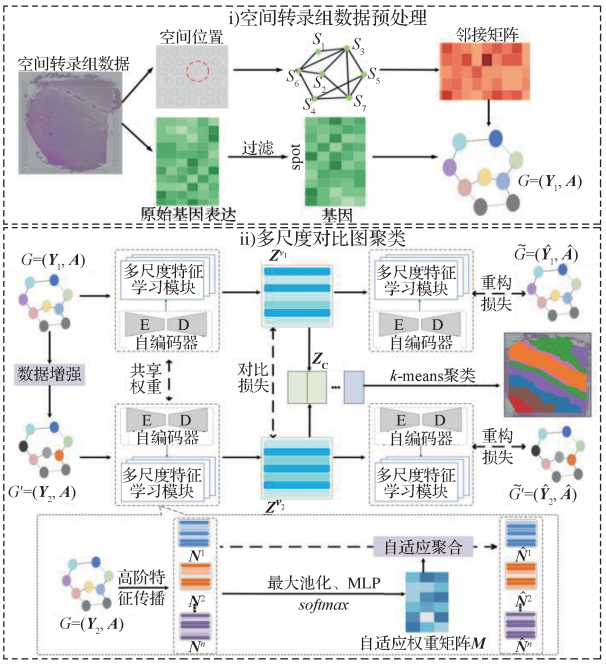


图 1　mcmlST 算法流程图

Fig. 1　McmlST algorithm flowchart

如图 1，首先，对 ST 数据进行预处理，筛选基因，并基于空间位置构建邻接矩阵，根据邻接矩阵和基因表达数据构建细胞空间图。然后，对 ST 数据进行数据增强，形成新视图。随后，设计由图自编码器和辅助编码器组成的双重编码结构。其中，图自编码器集成多尺度特征学习模块，以充分捕捉 ST 数据中的全局和局部邻接信息，辅助编码器直接作用于基因表达信息，以促进模型提取每个细胞的独特特征，使得模型更加全面和健壮。接下来，基于数据增强，将两个不同视角的图数据输入共享权重的双重编码器中，得到两个空间嵌入向量。最后，对这两个空间嵌入向量进行融合，获得共识嵌入，再基于共识嵌入，使用 *k*-means 聚类算法，对 ST 数据进行聚类。

2　实验与结果分析

2.1　实验环境

所有实验均在 Ubuntu 20.04.4 LTS 操作系统上运行，其中 GPU 为 GeForce RTX 2080 Ti ，内存为 256 GB。为了防止结果的偶然性，所有实验重复 10 次，取 10 次的平均性能作为最终结果。

2.2　实验结果与分析

在 3 个经典的 ST 数据集——DLPFC、人类乳腺癌 Block A Section 1 和 STARmap 数据集上，对本文提出的方法与 3 个基线方法——conST、CCST 和 DeepST，进行了比较实验，所得结果见表 1 和 2，表中加粗部分数据表示最高 ARI（adjusted rand index）值或 NMI（normalized mutual information）值。由表 1 和 2 中数据可知，与 3 个基线方法相比，mcmlST 具有更好的性能。虽然在 DLPFC 切片 151510 和 151670 上，mcmlST 的 NMI 指标不是最高的，但是其与最高值方法 DeepST 相差并不大。在 STARmap 数据集上，mcmlST 的 ST 数据聚类性能远高于 3 个基线方法的。值得一提的是，在 DLPFC 的前 6 个切片中，mcmlST 获得了最高的平均 ARI 值，为 0.470，相比于 conST、CCST 和 DeepST 的值，分别提高了 0.165, 0.088, 0.059；同时，mcmlST 获得了最高的平均 NMI 值，为 0.608，相比于 conST、CCST 和 DeepST 的值，分别高了 0.142, 0.057, 0.004。

表 1　mcmlST、conST、CCST 与 DeepST 的聚类 ARI 结果

Table 1　ARI clustering results computed by mcmlST, conST, CCST and DeepST

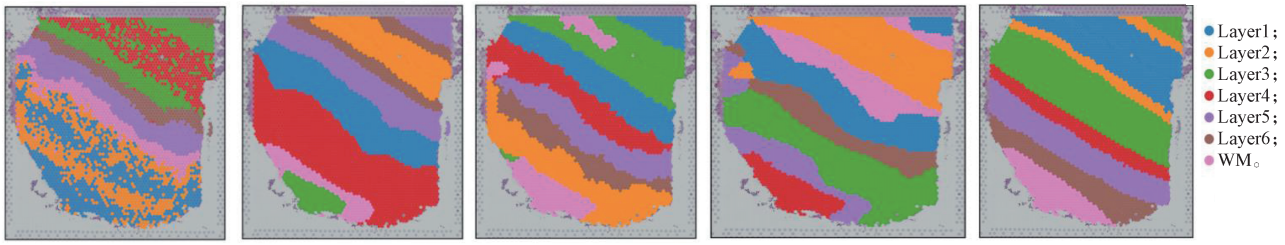
数据集	方　法			
	conST	CCST	DeepST	本文方法
DLPFC 151507	0.338	0.460	0.513	**0.593**
DLPFC 151508	0.238	0.405	0.394	**0.501**
DLPFC 151509	0.305	0.435	0.417	**0.518**
DLPFC 151510	0.250	0.349	0.483	**0.502**
DLPFC 151669	0.374	0.326	0.342	**0.382**
DLPFC 151670	**0.327**	0.319	0.315	0.321
DLPFC 前 6 个切片平均值	0.305	0.382	0.411	**0.470**
人类乳腺癌 Block A Section 1	0.382	0.570	0.618	**0.656**
STARmap	0.064	0.516	0.550	**0.657**

表 2　mcmlST、conST、CCST 与 DeepST 的聚类 NMI 结果

Table 2　Cluster NMI results computed by mcmlST, conST, CCST and DeepST

数据集	方　法			
	conST	CCST	DeepST	本文方法
DLPFC 151507	0.500	0.589	0.668	**0.678**
DLPFC 151508	0.350	0.525	0.583	**0.619**
DLPFC 151509	0.484	0.612	0.622	**0.636**
DLPFC 151510	0.389	0.570	**0.654**	0.648
DLPFC 151669	0.546	0.511	0.561	**0.564**
DLPFC 151670	0.527	0.498	**0.537**	0.501
DLPFC 前 6 个切片平均值	0.466	0.551	0.604	**0.608**
人类乳腺癌 Block A Section 1	0.563	0.644	0.691	**0.711**
STARmap	0.084	0.574	0.620	**0.699**

图 2 直观地展示了某次在 DLPFC 数据集 151507 切片上，mcmlST 与其他 3 个基线方法的空间域识别结果以及人工手动注释图。



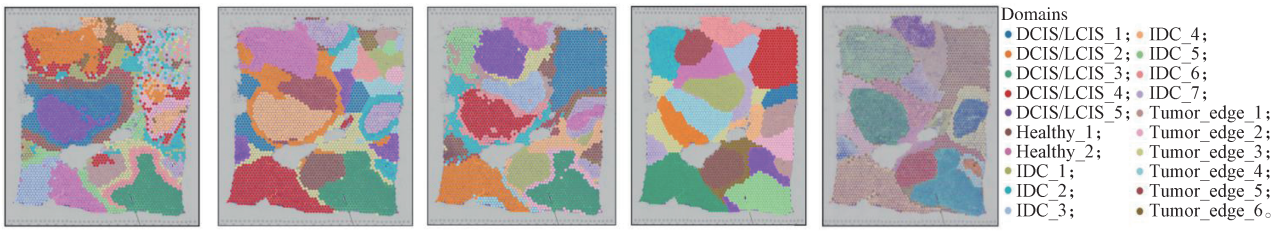
a）conST：*ARI*=0.345 b）CCST：*ARI*=0.468 c）DeepST：*ARI*=0.530 d）本文方法：*ARI*=0.648 e）151507 人工注释

图 2 DLPFC 151507 切片空间域识别结果

Fig. 2 DLPFC 151507 sliced spatial domain identification results

如图 2 所示，与 3 个基线方法相比，mcmlST 方法获得了最好的聚类性能，其 *ARI* 值为 0.648，且识别的空间域与人工注释切片更为接近。虽然 conST 大致识别了 DLPFC 的空间域，但是其聚类边界模糊、不连续，且识别的空间域有很多的离散点。相比于 conST、CCST 和 DeepST 识别的空间域，不同类之间的边界清晰一些，但是 DeepST 没有能很好地区分 layer1 和 WM 层，而 CCST 将 WM 层划分成两个不同区域。

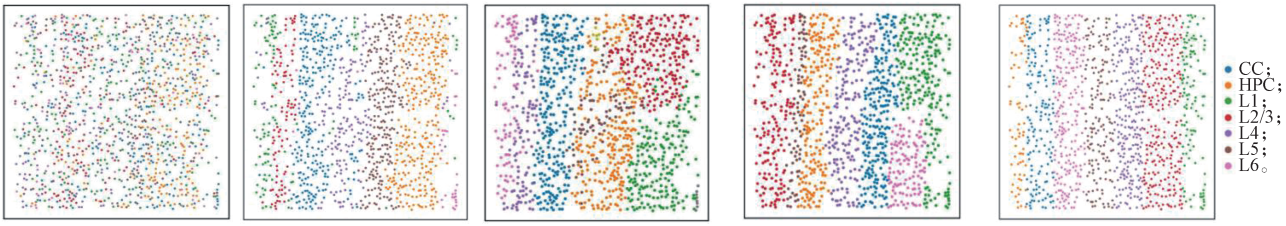
图 3 和图 4 分别显示了在人类乳腺癌 Block A Section 1 和 STARmap 数据集上，mcmlST 与其他 3 个基线方法的空间域识别结果以及人工注释图。



a）conST：*ARI*=0.382 b）CCST：*ARI*=0.570 c）DeepST：*ARI*=0.618 d）本文方法：*ARI*=0.656 e）人工注释

图 3 人类乳腺癌 Block A Section 1 空间域识别结果

Fig. 3 Human breast cancer Block A Section 1 spatial domain identification results



a）conST：*ARI*=0.064 b）CCST：*ARI*=0.516 c）DeepST：*ARI*=0.550 d）本文方法：*ARI*=0.657 e）人工注释

图 4 STARmap 切片空间域识别结果

Fig. 4 STARmap spatial domain identification results

由图 3 和图 4 可以得知，mcmlST 方法获得了最高的聚类性能，识别的空间域更加平滑，不同类之间有明显的边界，并且与人工注释片段更为接近。此外，值得注意的是，在人类乳腺癌数据集上，mcmlST 还确定了癌症肿瘤内的几个子簇，如 DCIS/LCIS_1 和 DCIS/LCIS_3，mcmlST 完美地将这两个肿瘤区域划分为两个更加小的子簇。这一结果表明，mcmlST 不仅在低分辨率的数据集上有很好的性能，同时在单细胞分辨率的 ST 数据集上，也表现出了更为优异的聚类性能。

综上所述，与经典的基线方法相比，本文提出的 mcmlST 方法，在 ST 数据聚类方面有明显优势。

3 结语

本文提出了一种基于多尺度图对比学习模型的 ST 数据聚类方法。该方法首先对 ST 数据进行预处理，并且基于细胞的空间位置和基因表达构建其邻接矩阵和空间图。然后，使用数据增强对 ST 数据进行增强，设计由图自编码器和辅助编码器组成的双重编码结构学习细胞的空间嵌入特征，对这两个空间嵌入特征进行融合，获得共识嵌入。最后，基于共识嵌入，使用 *k*-means 聚类算法识别空间域。实验结果表明，与其他 3 个经典的聚类方法相比，本文提出的方法获得了更好的聚类性能，可以有效地对 ST 数据进行空间域识别。

参考文献：

[1] 郑　凯，任华亮，张望德，等 . 单细胞 RNA 测序技术在主动脉扩张性疾病中的应用 [J]. 基础医学与临床，2022，42(7)：1139−1143.
ZHENG Kai，REN Hualiang，ZHANG Wangde，et al. Application of Single-Cell RNA Sequencing Technologies in Aortic Dilatation Diseases[J]. Basic and Clinical Medicine，2022，42(7)：1139−1143.

[2] 肖宇彬，张子旭，王玉珠，等 . 时空转录组研究进展 [J]. 植物学报，2023，58(2)：214−232.
XIAO Yubin，ZHANG Zixu，WANG Yuzhu，et al. Research Progress of Spatiotemporal Transcriptomes[J]. Chinese Bulletin of Botany，2023，58(2)：214−232.

[3] YANG W Y，WANG P P，XU S P，et al. Deciphering Cell-Cell Communication at Single-Cell Resolution for Spatial Transcriptomics with Subgraph-Based Graph Attention Network[J]. Nature Communications，2024，15(1)：7101.

[4] MACQUEEN J. Some Methods for Classification and Analysis of Multivariate Observations[J]. Proceedings of Symposium on Mathematical Statistics and Probability，1967，1(14)：281−297.

[5] WALKER B L，NIE Q. NeST：Nested Hierarchical Structure Identification in Spatial Transcriptomic Data[J]. Nature Communications，2023，14(1)：6554.

[6] XU C，JIN X Y，WEI S R，et al. DeepST：Identifying Spatial Domains in Spatial Transcriptomics by Deep Learning[J]. Nucleic Acids Research，2022，50(22)：e131.

[7] 陈永孜，王　化，王维轩 . 空间转录组学的发展及其应用进展 [J]. 中国农业科技导报，2024，26(11)：23−31.
CHEN Yongzi，WANG Hua，WANG Weixuan. Development of Spatial Transcriptomics and Its Applications[J]. Journal of Agricultural Science and Technology，2024，26(11)：23−31.

[8] MILLER B F，HUANG F Y，ATTA L，et al. Reference-Free Cell Type Deconvolution of Multi-Cellular Pixel-Resolution Spatially Resolved Transcriptomics Data[J]. Nature Communications，2022，13(1)：2339.

[9] SVENSSON V，TEICHMANN S A，STEGLE O. SpatialDE：Identification of Spatially Variable Genes[J]. Nature Methods，2018，15(5)：343−346.

[10] GRIBOV A，SILL M，LÜCK S，et al. SEURAT：Visual Analytics for the Integrated Analysis of Microarray Data[J]. BMC Medical Genomics，2010，3：21.

[11] LIU J L，GAO C，SODICOFF J，et al. Jointly Defining Cell Types from Multiple Single-Cell Datasets Using LIGER[J]. Nature Protocols，2020，15(11)：3632−3662.

[12] CANG Z X，NIE Q. Inferring Spatial and Signaling Relationships Between Cells from Single Cell Transcriptomic Data[J]. Nature Communications，2020，11(1)：2084.

[13] PHAM D T，TAN X，XU J，et al. stLearn：Integrating Spatial Location，Tissue Morphology and Gene Expression to Find Cell Types，Cell-Cell Interactions and Spatial Trajectories Within Undissociated Tissues[J]. Cold Spring Harbor Laboratory，2020. DOI：10.1101/2020.05.31.125658.

[14] SUN S Q，ZHU J Q，ZHOU X. Statistical Analysis of Spatial Expression Patterns for Spatially Resolved Transcriptomic Studies[J]. Nature Methods，2020，17(2)：193−200.

[15] 黄雪艳，张翠红，赵　薇，等 . 深度聚类研究综述 [J]. 四川轻化工大学学报 (自然科学版)，2024，37(4)：47−57.
HUANG Xueyan，ZHANG Cuihong，ZHAO Wei，et al. A Review of Deep Clustering Studies[J]. Journal of Sichuan University of Science & Engineering (Natural Science Edition)，2024，37(4)：47−57.

[16] ZHANG C，GAO J H，CHEN H Y，et al. STGIC：A Graph and Image Convolution-Based Method for Spatial Transcriptomic Clustering[J]. PLoS Computational Biology，2024，20(2)：e1011935.

[17] CANG Z，NING X，NIE A，et al. SCAN-IT：Domain Segmentation of Spatial Transcriptomics Images by Graph Neural Network[C]//BMVC：Proceedings of the British Machine Vision Conference. British：Machine Vision Conference，2021：406.

[18] LI J C，CHEN S H，PAN X Y，et al. Cell Clustering for Spatial Transcriptomics Data with Graph Neural Networks[J]. Nature Computational Science，2022，2(6)：399−408.

[19] LIU S Y，GUO Y，ZHANG Z X，et al. Cross-View Graph Neural Networks for Spatial Domain Identification by Integrating Gene Expression，Spatial Locations with Histological Images[J]. Network Daily News，BioRxiv，2024. https://doi.org/10.1101/2024.07.25.605067.

[20] ZONG Y，YU T，WANG X，et al. conST：An Interpretable Multi-Modal Contrastive Learning Framework for Spatial Transcriptomics[J]. BioRxiv，2022：2022.01. 14.476408.

[21] MAYNARD K R，COLLADO-TORRES L，WEBER L M，et al. Transcriptome-Scale Spatial Gene Expression in the Human Dorsolateral Prefrontal Cortex[J]. Nature Neuroscience，2021，24(3)：425−436.

[22] WANG X，ALLEN W E，WRIGHT M A，et al. Three-Dimensional Intact-Tissue Sequencing of Single-Cell Transcriptional States[J]. Science，2018，361：eaat5691.

（责任编辑：廖友媛）