

· 类器官概述 ·



林鑫华博士, 现任复旦大学生命科学学院教授、粤港澳大湾区精准医学研究院(广州)执行院长, 中国遗传学会类器官分会会长。林鑫华实验室结合类器官技术与在体模型, 专注于组织器官的稳态维持、修复再生和干细胞调控的作用机制研究。研究论文在*Nature*、*Cell*等期刊上发表, 相关成果被编入美国大学教科书。入选生物学和生物医药领域高被引华人科学家、全球前2%顶尖科学家榜单。

类器官: 从三维模型到医学范式革新

唐晓芳^{1,2} 林鑫华^{1,2*}¹粤港澳大湾区精准医学研究院(广州), 广州 511458;²复杂性状的遗传调控全国重点实验室, 复旦大学生命科学学院, 上海 200438)

摘要 类器官作为体外三维培养的微型器官模型, 在基础研究和临床应用中展现出巨大潜力。该文系统回顾了类器官技术的发展历程, 总结了其在疾病模型构建、药物筛选和再生医学等方向的重要研究成果以及技术革新, 探讨了类器官领域的发展前景和政策动向。通过分析国内外研究现状, 该文旨在为类器官技术的进一步发展和应用提供参考。

关键词 类器官技术; 三维细胞模型; 疾病建模; 精准医疗; 器官芯片; 再生医学

Organoids: from 3D Models to Revolutionizing Medical Paradigms

TANG Xiaofang^{1,2}, LIN Xinhua^{1,2*}¹Greater Bay Area Institute of Precision Medicine (Guangzhou), Guangzhou 511458, China; ²State Key Laboratory of Genetics and Development of Complex Phenotype, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200438, China)

Abstract As three-dimensional miniature organ models cultured *in vitro*, organoids have demonstrated great potential in both basic research and clinical applications. This review systematically summarizes the development of organoid technology, highlights its major achievements in disease modeling, drug screening and regenerative medicine, and discusses the development prospects and policy trends in the field of organoids. By analyzing current research progress

收稿日期: 2025-06-16

接受日期: 2025-07-31

国家重点研发计划(批准号: 2022YFA0806200)、国家自然科学基金(批准号: 32192400、32350710191)、广东省自然科学基金(批准号: 2023A1515010279)和广州市科技计划(批准号: 2024D03J0014)资助的课题

*通信作者。Tel: 021-31246580, E-mail: xlin@fudan.edu.cn

Received: June 16, 2025

Accepted: July 31, 2025

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (Grant No.2022YFA0806200), the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32192400, 32350710191), the Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (Grant No.2023A1515010279), and the Science and Technology Projects in Guangzhou (Grant No.2024D03J0014)

*Corresponding author. Tel: +86-21-31246580, E-mail: xlin@fudan.edu.cn

worldwide, this article aims to provide insights for further development and application of organoid technology.

Keywords organoid technology; three-dimensional cell models; disease modeling; precision medicine; organ-on-chips; regenerative medicine

1 类器官的概念与特征

1946年,“类器官”(organoid)一词在研究报道中首次出现,用于描述一例患者的囊性畸胎瘤^[1]。根据PubMed数据库收录,1965至1988年,类器官相关研究增多;2020年,即新冠大流行之后,将类器官作为研究对象或者研究工具的科学工作更是逐年大幅增多,在此发展过程中,针对这一概念的定义以及适用范围逐渐规范。

类器官的基础定义是器官的类似物,但这一解释正是反映了类器官需要具备的特点:首先,它必须包含所模拟器官的多种细胞类型;其次,它应该表现出该器官特有的某些生理功能;再次,细胞的组织构成应该与器官本身相似。这也意味着类器官的形成需要与器官发育过程中建立其特征组织的方式相似^[2]。因此,类器官作为一个发育生物学领域中的概念,其核心定义是通过干细胞或者特定组织来源祖细胞发育而成的多种细胞在体外经空间限制谱系自组织形成的微型器官样组织^[2-3],核心特征有以下三点:(1)自组织性;(2)三维结构;(3)功能模拟能力。

作为一种广泛应用的体外实验模型,随着各学科技术的发展以及融合,我们还需要进一步明确类器官的定义,将其与以下几种易混淆的组织细胞模型概念加以区分。

1.1 器官芯片(organ-on-a-chip)

器官芯片作为一个生物医学工程的概念,是基于微流控技术构建的工程化体外模型,将不同的组织整合到三维(three-dimensional, 3D)系统中,通过模拟器官的物理化学微环境(如流体剪切力、机械应力)实现功能模拟^[4-5]。这项技术旨在模仿关键的器官结构和功能、细胞外基质、生化因子和生物物理线索,在较小的尺度上为疾病建模和药物筛选服务^[6]。其优势在于可控性和高通量筛选能力,但仿生性较低。类器官则更依赖细胞的自组织能力,可在一定程度上体现器官发生过程,具有更高的生物学仿生性^[7-8]。

1.2 类器官芯片(organoid-on-a-chip)

类器官芯片是一种在类器官技术的基础上,结合类器官与微流控芯片的先进生物医学工程模型。类器官芯片可以为培养的类器官提供一个动态的、

可控的、可监测的生理微环境系统,以更真实地模拟器官在体内的生理和病理生理过程,该技术旨在模拟人体器官的结构、功能和微环境,为疾病研究、药物开发和个性化医疗提供更接近人体的实验模型。

1.3 肿瘤球体(spheroid)

肿瘤球体是肿瘤细胞聚集体,肿瘤球体是肿瘤细胞聚集体,由肿瘤细胞在3D培养条件下自组装而成^[9-10],其形成过程主要有以下三个步骤:(1)分散的细胞聚集;(2)细胞膜表面钙黏蛋白积累;(3)细胞连接加强,球体形成^[11]。与类器官形成相比,肿瘤球体的形成过程缺乏干细胞参与的分化,其无法再现正常或肿瘤组织的复杂异质性,且传代能力有限。在应用方面,肿瘤球体主要用于药物敏感性测试,而肿瘤类器官能模拟肿瘤微环境及干细胞驱动的动态演化^[12]。

1.4 类组装体(assembly)

类组装体是继类器官技术出现后的一种新模型,该技术通过人工工程化方法将多个类器官组装或将类器官与辅助细胞(如免疫细胞、基质细胞)整合而形成相互作用的复杂系统。类组装体的构建不再是单一细胞类型的自组织过程,而是通过生物工程手段(如3D生物打印、微流控芯片)将异源细胞在空间上有序整合,从而模拟器官间的协同功能或病理微环境,更加接近体内的微解剖结构,实现了“结构仿生”到“功能仿生”的跃迁,弥补了传统类器官在模拟器官间相互作用和系统生理功能方面的局限性^[13-16]。

1.5 拟胚体(embryoid body)

拟胚体是干细胞(主要是胚胎干细胞)自发组织成三维结构时形成的细胞聚集体,具有类似于早期胚胎发育的环境^[17],进入三胚层分化阶段。由于拟胚体具有早期胚胎发育过程的特点,无需直接进行动物实验,且结果与动物实验相似^[18],被广泛应用于与发育生物学相关的研究中^[19]。拟胚体和类器官在发育阶段上具有承接关系,拟胚体是发育起点,在此基础上加入特定的器官发育信号,诱导干细胞向特定器官谱系发育并定向自组织可以形成类器官^[20-22]。与类器官相比,拟胚体不具备器官特异性结构,无法用于器官功能研究。

1.6 原代细胞(primary cell)

原代细胞是指直接从组织中分离的细胞,通常

为二维单层培养,虽能够较好地保留原始组织的遗传背景和基因表达谱,但是失去了体内的复杂结构与微环境,且增殖能力有限,不易维持表型^[23],容易发生遗传漂变。重要的是,在二维培养体系中,多种细胞类型难以维持共存并且发生相互作用,而类器官模型则可以包含模拟器官的主要功能细胞和支持细胞,并在三维空间中维持其相互作用网络。

1.7 微生理系统(microphysiological system, MPS)

微生理系统是一个较为广泛的概念,可以涵盖器官芯片、类器官、生物打印组织等多种体外模型,侧重于器官在体外的功能模拟(如代谢、药物毒性),维持动态生理环境。类器官模型更重视细胞组成以及结构复现,主要为静态培养,对微环境的模拟有限。但是两者结合可以同时实现结构与功能仿真,构建更接近人体的体外模型,促进精准医疗的发展。

2 类器官发展重大历史事件

如图1所示,类器官的起源可追溯至1907年,美国科学家发现海绵细胞具有自组织能力,为类器官研究提供理论基础^[24]。在2006年以及2007年,日本科学家山中伸弥教授团队通过对小鼠和人成纤维细胞进行重编程^[25],成功制备了人诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)^[26],同年,荷兰Hubrecht研究所的CLEVERS团队^[27]鉴定出LGR5⁺小肠干细胞,并在两年后利用小肠干细胞首次在体外成功培养具有隐窝-绒毛结构的肠道类器官^[28],作为类器官发展的里程碑事件,标志着现代类器官技术的诞生,自此开启类器官研究的新篇章。在随后的发展中,肺、前列腺、乳腺、脑等类器官相继构建成功^[29-34],覆盖更多器官系统;肿瘤类器官技术的兴起^[35],扩展了类器官的临床应用方向。近年来,类器官技术与材料学、人工智能等领域开展跨学科合作,进一步完善类器官的功能模拟,实现技术创新与功能增强。

3 类器官技术应用方向

类器官作为一种革命性的三维体外培养模型,为生物医学研究和精准医疗提供了强大的平台,其主要应用方向概括如下(图2)。

3.1 发育生物学研究

类器官的自组织过程可以有效模拟器官的发育阶段,其可作为揭示胚胎发育学机制的有效工具。

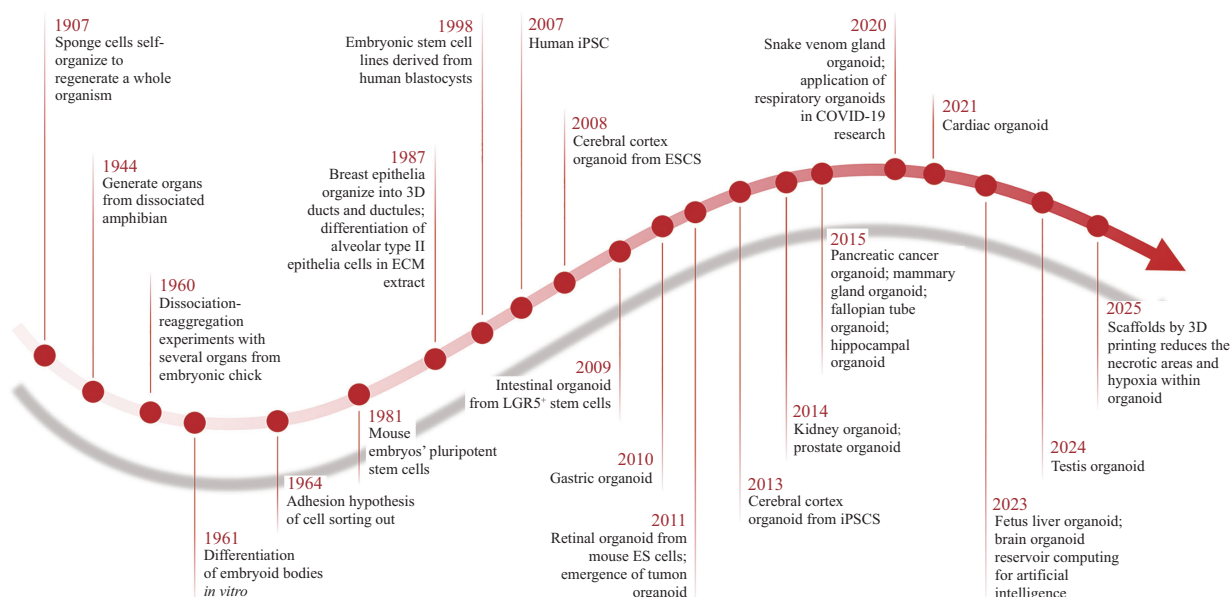
脑类器官作为体内模型和2D培养之间的纽带,可以模拟大脑发育过程中早期和晚期神经管的形成以及全脑区域化的神经上皮分化,被用于神经发育性疾病的建模,分析自闭症谱系障碍或小头畸形的发育缺陷^[36]。奥地利IMBA研究所Sasha MENDJAN团队^[37]成功建立人类多腔室心脏类器官平台,可以呈现出所有主要胚胎心脏房室的发育,包含不同的心脏组细胞亚群。利用该平台可以剖析突变、致畸物和药物如何在人类心脏发育过程中引起室特异性缺陷。

3.2 疾病建模与机制研究

鉴于其核心特征以及高度仿生的三维结构和功能特性,类器官具有在体外模拟多种器官的病理过程的能力,包括感染性疾病、遗传性疾病和癌症等。

在过去的十年中,肺类器官模型日益进化,产生了多种来源的肺类器官平台,提升了专家学者体外模拟肺生物学各个方面的能力,包括慢性阻塞性肺病、肺纤维化、囊性纤维化等^[38],而在新冠之后,病毒研究领域的专家则迅速认识到使用物种、器官或组织特异性细胞类型而非细胞系来研究病毒发病机制的重要性,因此,iPSC和肺脏干细胞来源的肺类器官模型都被用于研究病毒感染、传播、释放的相关机制以及抗病毒药物的测试与筛选,并取得了重大成果^[39-41]。胃类器官多被用于幽门螺杆菌感染后致病机制的研究,试图为胃溃疡及胃癌等疾病提供新的治疗思路^[42]。近期有研究者开发出一种新的人源胃类器官芯片系统,能够模拟幽门螺杆菌生态位的建立和胃上皮的持续定植,有助于我们更好地理解宿主-病原体互作^[43]。

多囊肾病是一种严重的遗传性疾病,通过杂合的功能丧失突变而遗传。研究者利用CRISPR碱基编辑技术构建了病变的肾脏类器官,并且筛选出了新的治疗药物,为多囊肾病的临床治疗提供了可靠的手段^[44]。无脑回畸形是由于基因表达改变或功能突变导致的一种罕见且具有遗传异质性的先天性大脑畸形,通常与癫痫和智力障碍相关。有研究者通过构建来源于p53诱导的死亡结构域蛋白1或杂合染色体17p13.3微缺失导致的Miller-Dieker滑脑综合征(Miller-Dieker lissencephaly syndrome, MDLS)患者的脑类器官,体外复现了无脑回畸形中皮质增厚这一经典表型,并且发现上述两种遗传上不同的病变均



1907年科学家发现海绵细胞可以自组织再生为完整有机体^[24]；1944年研究人员分离两栖动物前肾细胞培育生成不同类型的器官^[46]；1960年开展了鸡胚来源的器官解离-重组实验^[47]；1961年科学家们观察到胚状体的体外分化^[48]；1964年提出细胞分选和重排的差异黏附假说^[49]；1981年首次成功分离小鼠胚胎多能干细胞^[50-51]；1987年研究表明在细胞外基质提取物中培养乳腺上皮可以形成3D导管和管腔^[52]，另一研究表明细胞外基质也影响肺泡上皮细胞分化能力^[53]；1998年首次从人类囊胚中分离和培养胚胎干细胞^[54]；2007年成功制备人诱导多能干细胞^[26-55]；2008年成功从胚胎干细胞培育形成大脑皮层组织，类器官研究开始转向3D^[29]；2009年研究证明单个LGR5⁺肠干细胞可在体外自组织成为具有肠隐窝-绒毛结构的肠类器官^[28]；2010年成功构建来源于小鼠幽门干细胞的胃类器官^[56]；2011年出现肿瘤类器官以及源于小鼠胚胎干细胞的视网膜类器官^[35-57]；2013年成功培育源于人类多能干细胞的脑类器官^[58]；2014年出现肾脏类器官及前列腺类器官^[59-60]；2015年胰腺癌、乳腺、输卵管、海马体类器官被成功培育^[61-64]；2020年出现蛇毒液腺类器官并且多种呼吸道类器官被用于COVID-19相关研究^[65-66]；2021年心脏类器官研究取得重大进展^[67]；2023年出现胎肝类器官^[68]，同时结合脑类器官与AI技术，开发了混合神经形态计算系统^[69]；2024年成功培育睾丸类器官^[70]；2025年科学家使用3D打印技术优化了脑类器官的培养条件^[71]。

In 1907, scientists discovered that sponge cells could self-organize and regenerate into complete organisms^[24]. In 1944, researchers isolated the anterior kidney cells of amphibians and cultivated them to generate different types of organs^[46]. In 1960, experiments on organ dissociation-recombination derived from chicken embryos were carried out^[47]. In 1961, scientists observed the *in vitro* differentiation of embryoids^[48]. In 1964, the hypothesis of differential adhesion for cell sorting and rearrangement was proposed^[49]. In 1981, mouse embryonic pluripotent stem cells were successfully isolated for the first time^[50-51]. In 1987, research showed that culturing mammary epithelium in extracellular matrix extracts could form 3D ducts and lumens^[52]. Another study indicated that extracellular matrix also affected the differentiation ability of alveolar epithelial cells^[53]. In 1998, embryonic stem cells were first isolated and cultured from human blastocysts^[54]. In 2007, human induced pluripotent stem cells were successfully prepared^[26-55]. In 2008, scientists successfully cultivating cerebral cortex tissue from embryonic stem cells and the research on organoids began to shift towards 3D^[29]. In 2009, research demonstrated that individual LGR5⁺ intestinal stem cells could self-organize *in vitro* to form intestinal organoids with intestinal crypt-villi structures^[28]. In 2010, gastric organoids derived from mouse pyloric stem cells were successfully constructed^[56]. In 2011, tumor organoids and retinal organoids derived from mouse embryonic stem cells emerged^[35-57]. In 2013, brain organoids derived from human pluripotent stem cells were successfully cultivated^[58]. Kidney organoids and prostate organoids emerged in 2014^[59-60]. In 2015, pancreatic cancer, breast, fallopian tube or hippocampal organoids were successfully cultivated^[61-64]. In 2020, snake venom gland organoids emerged and various respiratory tract organoids were used in COVID-19-related research^[65-66]. Significant progress was made in the research of cardiac organoids in 2021^[67]. Fetal liver organoids emerged in 2023^[68], and at the same time combined brain organoids with AI technology to develop a hybrid neuromorphic computing system^[69]. Testicular organoids were successfully cultivated in 2024^[70]. In 2025, scientists used 3D printing technology to optimize the culture conditions of brain organoids^[71].

图1 类器官发展重大事件

Fig.1 Major events in the development of organoid technology

与mTOR通路相关，提供了可能的临床干预靶点^[45]。

体外肿瘤培养，包括肿瘤类器官，通常只包含肿瘤上皮。2018年的一项报道中，研究者采用气液界面培养方法在患者源性肿瘤类器官 (patient derived organoid, PDO) 体系中加入天然免疫细胞，成功模拟了肿瘤的免疫微环境并进行了药敏测试，有效

促进了肿瘤微环境内的免疫肿瘤学研究以及个性化免疫治疗测试^[72]。

近期，佐藤俊朗团队^[73]发表了一项重磅成果，从来自患者的冷冻保存的成人肝细胞中成功培养出具有代谢功能的成人肝脏类器官，并通过抑瘤素 M 处理使干细胞在体外获得百万倍的增殖量。构建的肝

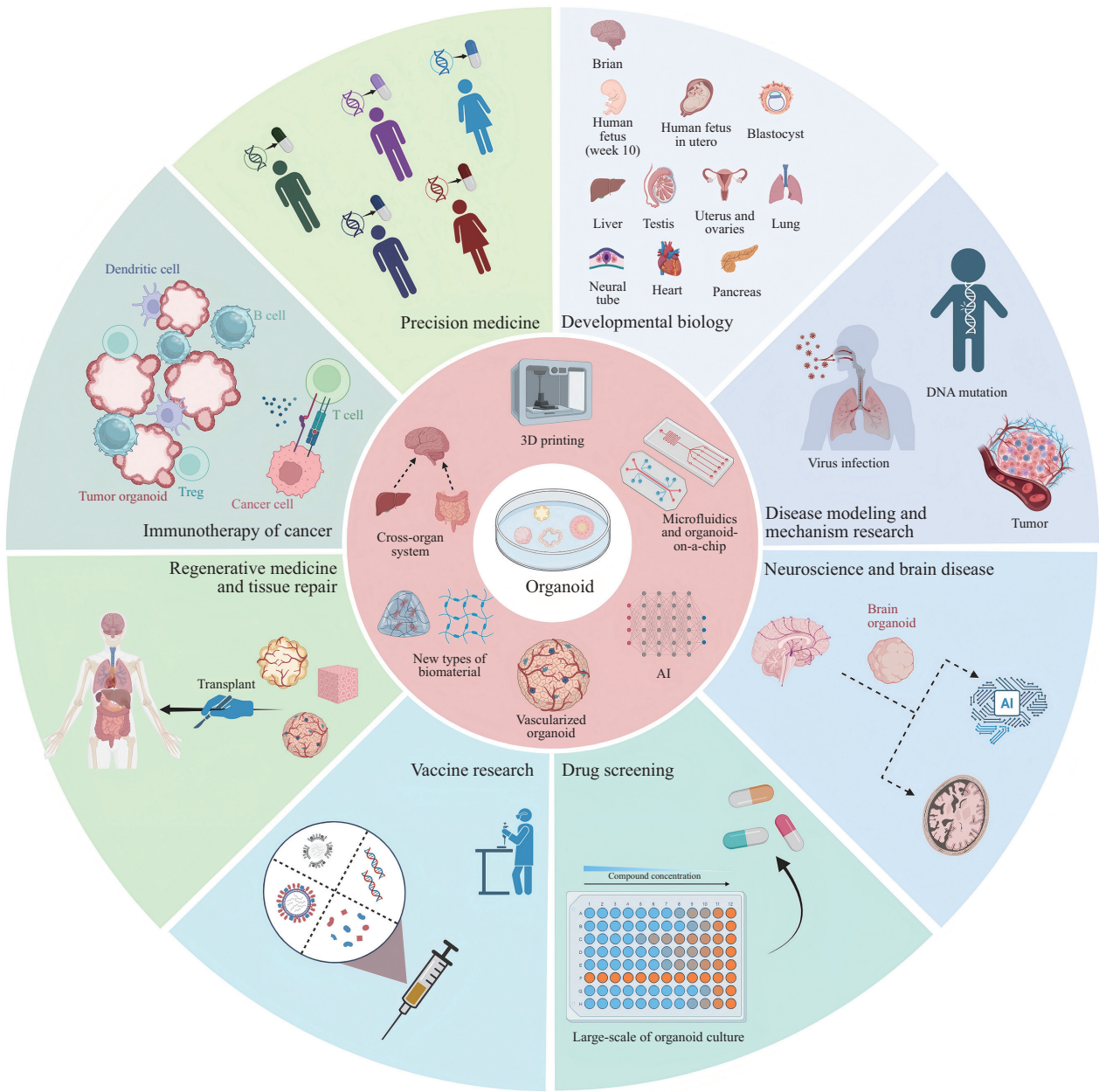


图2 类器官应用领域一览
Fig.2 Overview of the application fields of organoids

脏类器官可以在体外维持三个月并保持分化能力，为肝脏疾病的建模和治疗提供了新平台。

3.3 神经科学和脑疾病研究

人类大脑的结构和功能极其复杂，使得大脑疾病的研究面临诸多挑战，而2D细胞培养和动物模型都无法很好地模拟人类大脑的成熟度和功能网络，脑类器官技术的开发使得这种局面出现新转机，该技术推动了神经退行性疾病和脑机接口相关研究的发展。

近期研究表明，大脑外周免疫细胞的浸润及其

与脑驻留细胞的相互作用是帕金森病发病机制的重要环节。PROTS团队^[74]利用干细胞诱导的人中脑类器官和外周血T细胞共培养形成的三维模型，有效模拟了帕金森病中血脑屏障破坏后T细胞浸润中枢神经系统导致神经细胞损失的病理过程，这一共培养模型可以作为分析多巴胺神经元退化的有力工具。在另一项研究中，被寨卡病毒感染的人大脑类器官也出现增殖区域减少和皮层破坏的表型，为寨卡病毒会直接导致小头畸形的出生缺陷提供了实验证据，这一模型也被用于后续小头畸形治疗方案的研究。

究^[75]。

随着AI技术的发展,人们开始考虑推动其向更加可持续的发展方向迈进。结合人脑的进化方向,郭峰团队^[69]开发了一个机器-类器官混合计算系统-Brainoware,在脑类器官中使用生物神经网络的自适应储备池计算。该系统将电信号传入脑类器官,通过传感器接收组织相应并进行解码,可以进行无监督学习以及语音识别,揭示了生物活体计算机的可能性^[69]。黄琦等^[76]通过开发可用于类器官的小型化多电极阵列帽,实现了对不同尺寸的脑类器官的电生理学记录,是一种非传统意义的脑机接口,促进了对神经系统疾病的进一步探索。

3.4 药物开发与筛选

类器官可模拟人体内组织或器官的生理活动和病理变化,为药物测试及筛选提供了可行性。与传统细胞模型与动物模型相比,类器官在周期短、成本低的前提下可以更精确地模拟生物过程的发生,提高药物研发的效率和准确性。一方面,应用类器官模型可以测试药物有效性和安全性。病变组织的类器官可用于检测药物敏感性以及细胞治疗的有效性;健康组织的类器官可用于测试药物的细胞毒性或细胞治疗的脱靶效应。另一方面,通过类器官样本库的建立并结合多组学大数据分析,研究者可以研究致病机制、鉴定疾病早期标志物、发掘潜在的药物治疗靶点并为药物筛选和评价提供高通量标准化的测试平台。

由iPSC诱导形成肝脏类器官时通过内胚层和中胚层谱系共分化方案,可以产生包含干细胞样、胆管细胞样、Kupffer细胞样和星状细胞样细胞的多组织类器官^[77-78]。另一项报道中iPSC衍生的类器官包含功能性的肝脏和胆管相互连接的腔室^[79]。经验证,使用对乙酰氨基酚、甲氨蝶呤等处理人肝脏类器官后得到的肝损伤表型数据与药物安全性测试中的人类临床数据高度一致^[80],表明人肝脏类器官可以作为评估药物肝毒性的可靠工具。人类多能干细胞来源的肾细胞可以自组织形成肾脏类器官,呈现组织特异性上皮生理学并成功诱导疾病表型,进行药物的肾毒性检测^[81-82]。另一项研究中,心律失常综合征患者来源的iPSC诱导的心脏类器官具有产生自发和诱导动作电位的能力,并且具有比2D模型更高的传导速度,可以复现心律失常的相关表型,用于检测药物治疗可能产生的心律失常的风险^[83]。

使用患者多能干细胞来源的类器官进行的体外药物实验可以进行准确的药效评价。研究表明,囊性纤维化患者直肠类器官的体外药物反应与患者治疗终点的变化一致,可以为患者选择有效的治疗方法,定制个性化治疗^[84]。

为了实现类器官培养的高保真性,提供最佳的培养方案,如氧合、机械和流体激活、营养梯度等,生物反应器被用于培养各种类器官^[85]。如CREO 3D全自动3D细胞培养系统的推出,大大简化了培养类器官的流程,显著提高了生产规模,保证了批次内外的均匀性和一致性以及实验工业级药物筛选,降低了成本并缩短试验周期。

3.5 疫苗研发与免疫反应分析

基于类器官对体内器官结构和功能的高度模拟,类器官也可用于评估疫苗效果及免疫机制。

疫苗是显著降低病原体相关发病率和死亡率的重要工具,但是合理设计疫苗和确定其效果相关因素的工具仍然有限。研究人员通过构建扁桃体这一免疫类器官可以捕获人类对流感疫苗的适应性免疫反应多样性,并系统地识别与疫苗反应特异性相关的宿主和抗原特征,揭示不同疫苗引发的辅助性T细胞分化差异^[86]。

有效的口服药物和疫苗需要借助胃肠道上皮的高效递送效率并通过有效的递送载体保护胃黏膜。使用肠道类器官平台可以有效检测新开发的口服药物递送载体的转运效果及释放速率,实现黏膜传递^[87]。

3.6 再生医学与器官修复

体外培养的类器官具有在体组织器官相似的细胞组成与功能特性表明其在组织损伤修复与器官功能恢复中可以展现出巨大的潜力。

日本大阪大学刘莉团队^[88]开发出iPSC诱导的心肌细胞和人类脂肪间质细胞共培养形成的复合3D心脏组织片,可以显著促进组织移植后的定植和存活,改善心脏功能,缓解心脏纤维化并促进血管生成。骨类器官的前期发展始终受到机械支持不足的阻碍,包括支架和细胞外基质。上海大学苏佳灿团队^[89]将3D打印的骨类器官与新型生物墨水制备的骨ECM支架结合,增强了类器官的骨修复能力,促进了骨缺损再生。

化学诱导的多能干细胞(chemically induced pluripotent stem cells, CiPSCs)来源的视网膜类器官具有与视网膜相似的细胞组成以及基因表达谱,并且

在移植之后可以整合到宿主视网膜中,建立突触连接,并显著改善小鼠的视觉功能,为退行性疾病治疗中视网膜再生提供了新见解^[90]。复旦大学的邵志成团队^[91]开发出一种将星形胶质细胞诱导为神经类器官的新方法,培养类器官在移植给脊髓损伤小鼠后可以成功存活并分化为脊髓神经元,实现迁移并与宿主神经元形成突触,改善小鼠运动能力,这一发现促进了人类中枢神经系统损伤修复方案的进一步开发。

3.7 癌症免疫治疗研究

肿瘤微环境包含了复杂的免疫条件,肿瘤免疫疗法则是近十年兴起的利用人体自身免疫系统对抗癌症的更有效的治疗方法,但是单独的肿瘤上皮类器官无法考察免疫疗法的治疗效果,类器官和免疫系统相互作用研究则可以有效推进肿瘤免疫疗法的创新。

将患者来源的胶质母细胞瘤类器官与患者自体CAR-T细胞产物进行处理,发现在类器官中呈现的治疗效果与患者体内检测到CAR-T细胞植入相关,并且可以有效反映患者自身的细胞因子释放模式,表明该类器官系统可以实时评估CAR-T细胞的生物活性及免疫治疗的疗效,帮助解释患者的临床治疗反应,有助于筛选增强免疫应答的联合疗法^[92]。构建包含免疫细胞的微流控肿瘤类器官芯片平台,可以反映肿瘤微环境和免疫环境的关键因素,用于评估多种免疫疗法的疗效^[93]。

3.8 个性化医疗与精准治疗

类器官的来源相对广泛,在符合医学伦理的前提下,我们可以获得患者来源的类器官,基于类器官在体外对患者生物特点的复现,实现个体化诊疗,提高治疗成功率。

近期,复旦大学附属华山医院毛颖团队^[94]等开发出了一种更加快速、高效、复杂的个体化患者肿瘤类器官的培养系统,可以准确概括人类脑肿瘤的细胞和分子病理,再现了原始肿瘤的细胞异质性和分子特征,并且成功预测了患者特异性药物反应及耐药机制,为肿瘤类器官成为筛选患者特异性化疗或者靶向药物的工具打下了坚实的基础。另一项研究则通过构建患者携带的突变基因的iPSC诱导视网膜类器官,再现了色素性视网膜炎的病理表型,并且在CRISPR/Cas9纠正致病突变后实现了细胞功能恢复^[95],提示我们可以将iPSC构建携带特定突变的类器官,作为基因矫正策略的测试工具。

4 类器官技术革新

4.1 基因编辑技术

基因编辑技术与类器官结合,可以更加精准地构建疾病模型,推动生物医学研究从疾病机制解析到个性化治疗的全面革新^[96]。

约翰·霍普金斯大学的MELTZER团队^[97]通过CRISPR/Cas9在健康胃食管交界处(gastroesophageal junction, GEJ)类器官中敲除*TP53/CDKN2A*基因,模拟胃食管腺癌的早期癌变过程,弥补了模型空缺,揭示了其发生发展机制并验证了一种新的靶向药物疗效,这一成果有助于GEJ肿瘤的早期诊断和预防,提升临床治疗效果。

CLEVERS团队^[98]利用腺嘌呤(adenine base editor, ABE)和胞嘧啶碱基编辑器(cytosine base editor, CBE),通过多重碱基编辑技术将多种癌症相关基因突变引入成体干细胞来源的类器官,成功解决以往肿瘤类器官模型构建方法的复杂性和耗时性问题,规避传统CRISPR的DNA断裂风险,有效制造模拟肝癌、结直肠癌和子宫内膜癌的肿瘤类器官。

先导编辑(prime editing, PE)由哈佛大学刘如谦团队^[99]于2019年首次提出,基于CRISPR/Cas9系统改造,使用失活的Cas9切口酶(仅切割单链DNA)与逆转录酶融合,通过pegRNA引导实现精准的碱基替换、插入或删除,无需DNA双链断裂,大幅降低脱靶风险和细胞毒性。2024年,比利时鲁汶大学的BULCAEN等^[100]开发了一种用于纠正L227R-和N1303K-CFTR这两种导致囊性纤维化的不适合药物治疗的突变的PE技术,将该基因编辑系统递送至患者来源的直肠类器官后成功获得了实质性的功能校正,为PE作为囊性纤维化治疗策略提供了原理证明。

4.2 3D生物打印技术的深度融合

3D生物打印技术可以精准控制细胞与生物材料的空间排布,显著优化类器官的结构复杂性及功能成熟度,具有灵活性、可重复性和可扩展性。

上海大学苏佳灿团队^[89]利用数字光处理生物打印技术构建大规模的细胞负载骨基质样结构,模拟天然骨组织的复杂排列以及矿化特性,作为骨类器官的培养支架,使培养的骨类器官达到较高的成熟度,进化成具有骨小梁样结构的特征,其力学性能与天然海绵状骨相当,可用于骨缺损修复。

3D打印的胶质母细胞瘤类器官通过不同的生物材料及细胞组成,可以构建不同类型的肿瘤模型,

针对性地研究细胞特性、肿瘤微环境中的胞间相互作用等。将3D打印与类器官芯片技术结合构建的胶质母细胞瘤芯片(GBM-on-a-chip)模型,可以模拟胶质母细胞瘤地肿瘤微环境以及缺氧和增殖梯度、癌细胞侵袭等现象,微重力的条件下可以探究胶质母细胞瘤中癌细胞行为的变化,为研究肿瘤动态变化和药物测试提供了接近体内环境的高通量平台,提升了抗癌药物筛选的可靠性^[101]。

郭峰团队^[71]通过3D打印技术构建了网状管状通道网络支架以模拟脑中的生理扩散物理,突破了神经类器官内部缺氧和坏死的瓶颈,产生了功能性的人中脑类器官,更好地概括了药理学反应。

4.3 AI与类器官的协同创新

AI技术加速了类器官数据分析与药物筛选效率,推动精准医疗发展。

BrainStorm Therapeutics公司利用AI模型生成脑疾病基因图谱,通过将人源的脑类器官与AI驱动分析相结合,构建更好反映人类神经生物学复杂性并提高临床成功可能性的平台,实现高通量筛选,将药物研发周期从数十年缩短至数月,显著降低成本以及临床试验失败率。

郭峰团队^[69]开发的由脑类器官与电子硬件结合的混合计算系统,经过短时间训练就可实现语音识别与非线方程预测,提供了生物计算新范式。

4.4 血管化与微环境动态调控

类器官功能成熟的关键在于模拟体内微环境的动态特性。

人体生理血流中的剪切应力对维持单细胞和多细胞器官的结构与功能起着至关重要的作用。通过整合类器官与器官芯片技术,使用微流控形成流动剪切应力与机械应力模拟生理环境,可以提高药物代谢研究与感染模型构建的准确性。生物反应器的使用则可以优化气体交换条件,提高代谢废物清除效率,支持大规模的类器官培养,提升一致性,减少批次差异。

斯坦福大学吴庆明团队^[102]新开发出一种将人类多能干细胞培养为血管化心脏类器官和血管化肝脏类器官的方法,不仅能够让人类类器官长得更大,还能使其达到更高的成熟度,从而使其能更加精确地模拟器官发育过程并用于研究药物暴露对人体器官发育的影响。重要的是,该团队证实不同器官系统内的血管生成遵循一个保守的发育程序。因此,这种

血管化策略还可用于培育其他血管类器官,克服了类器官领域的重大瓶颈。

显微注射技术在肠道类器官中的应用,可以实现微生物与肠道类器官的共培养,为研究炎症性肠病等复杂疾病中宿主-微生物互作机制的有效工具^[103]。

4.5 新型生物材料与标准化生产

合成生物材料的使用与标准化流程可以有效提升类器官的可重复性与临床应用潜力。

北京大学汪阳明团队^[104]开发出一种新型的无动物源水凝胶,在培养基中添加低浓度的PF-127就可以使分胚胎干细胞组装为尺寸均匀的球体,并且可以成功分化为多种类器官。和传统基质胶相比,该方式可重复性提高,原始成本降低了80%~95%,并消除了肿瘤源性风险。

清华大学欧阳礼亮团队^[105]设计出一种双网络动态水凝胶,通过结合静态基丙烯酸酯化明胶网络的结构稳定性与动态酰胺-醛基网络的应力松弛特性,使生物墨水兼具打印精度和长期稳定性,成功实现3D打印结构的稳定性与血管生成能力的协同优化,进一步证实机制动力学在促进类器官血管化中的重要性。

传统的类器官培养体系依赖于手动操作,培养流程较为繁琐,且培养物个体差异和批次差异较大。工程化类器官培养体系通过引入微流控芯片技术来提升类器官培养体系的通量和自动化程度,对于实现类器官大规模、均质化、标准化培养具有重要意义。

4.6 跨器官系统与疾病模型扩展

类器官技术发展数十年,目前正在向多器官互作与复杂疾病模拟拓展,实现更广泛的应用前景。

TRAPECAR等^[106]开发了一种可模拟肠脑轴的“多器官芯片”系统,通过类器官芯片技术将人原代肠道和肝脏的微生理系统与iPSC来源的脑类器官进行连接,同时加入CD4⁺ T细胞与辅助性T17细胞循环,以模拟帕金森患者的病理表型,实现大脑、肝脏和结肠之间的相互作用,研究系统性代谢和免疫调控机制。

类组装体与类器官技术结合则是当前生物医学工程的前沿领域,通过整合不同类器官或添加特定细胞类型,构建更接近生理复杂性的多组织系统。这一技术显著提升了疾病建模、药物筛选和再生医

学的精准度。近期,中国科学院深圳先进技术研究院科学仪器所马腾团队^[107]利用全息声镊技术非接触式操控肝癌细胞球,将其与肝胆类器官在线组装,构建了单灶/多灶肝癌转移模型,该模型成功复现了肿瘤浸润肝胆系统的动态过程,有望为癌症转移机制的研究提供一种全新的策略与平台。

4.7 类器官太空培养

类器官太空培育是近年生命科学与航天科技交叉领域的前沿热点,其核心是利用太空微重力环境促进类器官的三维生长和功能成熟,为疾病研究、药物开发和太空医学提供新平台。近年来,科学家们已经在太空的微重力环境下培育出多种类器官,建立人类疾病模型^[108]。美国斯克里普斯研究所与纽约干细胞基金会合作团队将体外培养的神经退行性疾病患者来源脑类器官送入了国际空间站,连续培养一个月后对类器官进行检测,发现太空培育的脑类器官比地面对照组成熟速度快,基因表达更接近成年神经元,同时保持着良好的电生理功能^[109]。另一项在国际空间站开展的研究表明,低地球轨道的微重力环境对类器官培养的增殖和分化皆有益^[110]。

2025年7月15日,天舟九号货运飞船将中国科学院大连化物所研发的“脑类器官芯片”送入中国空间站,旨在研究太空微重力与辐射对血脑屏障功能、神经炎症及认知障碍的影响,为航天员长期驻留的健康风险提供干预策略。除此之外,太空中的特殊环境可加速细胞衰老,为阿尔茨海默病等神经退行性疾病研究提供了“时间压缩”的平台,有望更快识别衰老相关生物标志物,推动新药研发与靶点发现。

5 类器官技术展望

5.1 应用方向展望

5.1.1 精准医疗与个性化治疗 基于患者来源的肿瘤类器官可模拟个体肿瘤微环境,进行患者特异性药敏测试,筛选化疗、靶向及免疫治疗方案。在一项报道研究中,研究人员使用PDO模型可以指导乳腺癌晚期多耐药患者的个人治疗决策,最终实现了100%(5/5)的患者达到部分缓解、疾病稳定或长期无病生存,这一结果提升了类器官技术对难治性患者生存获益的潜力^[111]。结合CRISPR技术构建携带特定突变的类器官,并将其作为疾病模型,该模型可用于验证基因治疗策略的有效性 & 药物反应。与AI技

术相结合的人工智能辅助类器官的出现,可以实现快速筛查治疗策略、经济高效地提取多尺度图像特征、简化多组学数据分析,从而进行精确的临床前评估^[112]。随着AI的进一步发展,我们或许可以实现对类器官系统或者患者药物反应的实时反馈,从而调节药物剂量等,形成闭环反馈机制,达到最优的治疗效果。

5.1.2 复杂疾病与多器官互作研究 在类器官芯片这一平台上,我们已经可以构建多器官模型,有助于揭示系统性疾病的跨器官机制。血管化类器官结合免疫细胞共培养,研究肿瘤耐药性与免疫逃逸机制,推动CAR-T等疗法优化。肺类器官用于新冠病毒感染模拟,使得明确病毒感染及传播机制所需的时间大大缩短,投入疫苗以控制病毒蔓延;扁桃体类器官则用于解析流感疫苗免疫反应差异。

5.1.3 再生医学与器官修复 利用多种3D打印技术,目前已经实现类器官血管化的技术突破。如南京医科大学刘妍团队^[113]采用双光子聚合3D打印技术,制作带有密集微孔的人工网状血管,增强类器官的营养供应,解决脑类器官内部缺氧的问题,类器官得以突破尺寸限制,展现出增强的增殖能力、降低的缺氧和凋亡现象,推动厘米级功能性类器官的构建。

苏佳灿团队^[89]开发的自矿化生物墨水显著提高3D打印骨类器官的成熟度与力学性能,优化骨缺损修复效果;清华大学姚睿团队^[114]批量构建的肝脏类器官能够模拟天然肝脏窦间隙的细胞类型和转录特征,为肝病治疗提供了新工具。

5.1.4 药物研发效率革新 人们将越来越多的注意力投入到生命健康问题上,类器官技术以及人工智能技术的发展使得药物研发的方式和流程日新月异,新药物的研发效率也大大提高。Emulate公司的肝脏-心脏联用芯片将药物代谢与毒性测试周期从2周缩短至48小时,同时提升了预测准确性。基于深度学习对培养基配方进行优化,可以一定程度上降低类器官的培养成本,并通过预测模型缩短研发周期。

5.2 政策与产业生态展望

5.2.1 类器官相关政策演进 随着类器官技术向临床应用的推进,国内外持续出台相关政策以规范类器官的来源与应用范围,同时认可类器官等非动物模型的结果以代替动物实验,推动类器官技术的

而类器官预测人体真实反应的准确性仍需大规模验证。

类器官处于细胞、组织、类器官产品之间的模糊地带。现有针对药物、医疗器械或细胞疗法的监管路径不完全适用,亟需建立专门、灵活且科学的监管标准来评估其质量、安全性和有效性。国内外相继推出政策为类器官的临床转化进行铺垫。如中国抗癌协会发布《脑胶质瘤诊疗指南》推荐类器官药敏试验,加速技术从科研向临床转化,提供了类器官技术的临床准入途径。

5.2.5 全球竞争与合作趋势 国内类器官产业链格局已经初步形成,必将走向全球化。在标准化建设方面,中国参与ISO标准化制定,推动类器官技术出口,并将美国试点成果用于修订ICH指南,促进全球监管趋同。产业化方面,国家推动上游原材料国产化以降低试剂成本,中游自动化平台与下游药企合作,构建完整类器官产业生态。

5.3 未来核心方向

类器官必将实现跨学科的全球性发展。未来会进一步发生技术融合,通过AI、3D生物打印、微流控技术等技术结合,实现类器官功能智能化与个性化。政策方面,各国需进一步细化监管框架,推动类器官数据纳入全球药物审批体系。从罕见病到慢性病,类器官将逐步成为精准医疗的核心工具。在技术突破的同时,需建立跨学科伦理委员会,确保技术应用的安全性与可持续性。

类器官技术的未来不仅是科学问题,更是政策、产业与伦理协同的结果。随着技术成熟与全球合作深化,其有望成为连接基础研究与临床转化的核心桥梁,重塑生物医药创新格局。

参考文献 (References)

- [1] SMITH E, COCHRANE W J. Cystic organoid teratoma: report of a case [J]. Can Med Assoc J, 1946, 55(2): 151-2.
- [2] LANCASTER M A, KNOBLICH J A. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies [J]. Science, 2014, 345(6194): 1247125.
- [3] EIRAKU M, SASAI Y. Self-formation of layered neural structures in three-dimensional culture of ES cells [J]. Curr Opin Neurobiol, 2012, 22(5): 768-77.
- [4] FARHANG DOOST N, SRIVASTAVA S K. A comprehensive review of organ-on-a-chip technology and its applications [J]. Biosensors, 2024, doi: 10.3390/bios14050225.
- [5] SAORIN G, CALIGIURI I, RIZZOLIO F. Microfluidic organoids-on-a-chip: the future of human models [J]. Semin Cell Dev Biol, 2023, doi: 10.1016/j.semedb.2022.10.001.
- [6] MA C, PENG Y, LI H, et al. Organ-on-a-chip: a new paradigm for drug development [J]. Trends Pharmacol Sci, 2021, 42(2): 119-33.
- [7] XU Q, HALLE L, HEDIYEH-ZADEH S, et al. An integrated transcriptomic cell atlas of human endoderm-derived organoids [J]. Nat Genet, 2025, 57(5): 1201-12.
- [8] ZHOU L, HUANG J, LI C, et al. Organoids and organs-on-chips: recent advances, applications in drug development, and regulatory challenges [J]. Med, 2025, 6(4): 100667.
- [9] KITEL R, CZARNECKA J, RUSIN A. Three-dimensional cell cultures. applications in basic science and biotechnology [J]. Postepy Biochem, 2013, 59(3): 305-14.
- [10] SANT S, JOHNSTON P A. The production of 3D tumor spheroids for cancer drug discovery [J]. Drug Discov Today Technol, 2017, doi: 10.1016/j.ddtec.2017.03.002.
- [11] BIALKOWSKA K, KOMOROWSKI P, BRYSZIEWSKA M, et al. Spheroids as a type of three-dimensional cell cultures-examples of methods of preparation and the most important application [J]. Int J Mol Sci, 2020, doi: 10.3390/ijms21176225.
- [12] DURYMANOV M. Tumor spheroids, tumor organoids, tumor explants, and tumoroids: what are the differences between them [J]? Biochemistry, 2025, 90(2): 200-13.
- [13] ANDERSEN J, REVAH O, MIURA Y, et al. Generation of functional human 3D cortico-motor assembloids [J]. Cell, 2020, 183(7): 1913-29, e26.
- [14] MIURA Y, LI M Y, REVAH O, et al. Engineering brain assembloids to interrogate human neural circuits [J]. Nat Protoc, 2022, 17(1): 15-35.
- [15] KIM E, CHOI S, KANG B, et al. Creation of bladder assembloids mimicking tissue regeneration and cancer [J]. Nature, 2020, 588(7839): 664-9.
- [16] DOWBAJ A M, SLJUKIC A, NIKSIC A, et al. Mouse liver assembloids model periportal architecture and biliary fibrosis [J]. Nature, 2025, doi: 10.1038/s41586-025-09183-9.
- [17] IMAMURA T, CUI L, TENG R, et al. Embryonic stem cell-derived embryoid bodies in three-dimensional culture system form hepatocyte-like cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Tissue Eng, 2004, 10(11/12): 1716-24.
- [18] ZEEVAERT K, ELSAFI MABROUK M H, WAGNER W, et al. Cell mechanics in embryoid bodies [J]. Cells, 2020, doi: 10.3390/cells9102270.
- [19] LIYANG G, ABDULLAH S, ROSLI R, et al. Neural commitment of embryonic stem cells through the formation of embryoid Bodies (EBs) [J]. Malays J Med Sci, 2014, 21(5): 8-16.
- [20] HEREDERO BERZAL A, WAGSTAFF E L, TEN ASBROEK A, et al. The analysis of embryoid body formation and its role in retinal organoid development [J]. Int J Mol Sci, 2024, doi: 10.3390/ijms25031444.
- [21] GIANDOMENICO S L, SUTCLIFFE M, LANCASTER M A. Generation and long-term culture of advanced cerebral organoids for studying later stages of neural development [J]. Nat Protoc, 2021, 16(2): 579-602.
- [22] WANG X, LI X, ZHAO J, et al. Rapid generation of hPSC-derived high endothelial venule organoids with *in vivo* ectopic lymphoid tissue capabilities [J]. Adv Mater, 2024, 36(15): e2308760.
- [23] HARPER J M. Primary cell culture as a model system for evo-

- lutionary molecular physiology [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, doi: 10.3390/ijms25147905.
- [24] WILSON H V. A new method by which sponges may be artificially reared [J]. *Science*, 1907, 25(649): 912-5.
- [25] TAKAHASHI K, YAMANAKA S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. *Cell*, 2006, 126(4): 663-76.
- [26] TAKAHASHI K, TANABE K, OHNUKI M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors [J]. *Cell*, 2007, 131(5): 861-72.
- [27] BARKER N, VAN ES J H, KUIPERS J, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene *Lgr5* [J]. *Nature*, 2007, 449(7165): 1003-7.
- [28] SATO T, VRIES R G, SNIPPERT H J, et al. Single *Lgr5* stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche [J]. *Nature*, 2009, 459(7244): 262-5.
- [29] EIRAKU M, WATANABE K, MATSUO-TAKASAKI M, et al. Self-organized formation of polarized cortical tissues from ESCs and its active manipulation by extrinsic signals [J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(5): 519-32.
- [30] LANCASTER M A, RENNER M, MARTIN C A, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly [J]. *Nature*, 2013, 501(7467): 373-9.
- [31] KARTHAUS W R, IAQUINTA P J, DROST J, et al. Identification of multipotent luminal progenitor cells in human prostate organoid cultures [J]. *Cell*, 2014, 159(1): 163-75.
- [32] CORRO C, NOVELLASDEMUNT L, LI V S W. A brief history of organoids [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(1): C151-C65.
- [33] SACHS N, PAPASPYROPOULOS A, ZOMER-VAN OMEN D D, et al. Long-term expanding human airway organoids for disease modeling [J]. *EMBO J*, 2019, doi: 10.15252/embj.2018100300.
- [34] REID J A, MOLLICA P A, BRUNO R D, et al. Consistent and reproducible cultures of large-scale 3D mammary epithelial structures using an accessible bioprinting platform [J]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1): 122.
- [35] SATO T, STANGE D E, FERRANTE M, et al. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1762-72.
- [36] ACHARYA P, CHOI N Y, SHRESTHA S, et al. Brain organoids: a revolutionary tool for modeling neurological disorders and development of therapeutics [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2024, 121(2): 489-506.
- [37] SCHMIDT C, DEYETT A, ILMER T, et al. Multi-chamber cardioids unravel human heart development and cardiac defects [J]. *Cell*, 2023, 186(25): 5587-605.e27.
- [38] VAZQUEZ-ARMENDARIZ A I, TATA P R. Recent advances in lung organoid development and applications in disease modeling [J]. *J Clin Invest*, 2023, doi: 10.1172/JCI170500.
- [39] KATSURA H, SONTAKE V, TATA A, et al. Human lung stem cell-based alveolospheres provide insights into SARS-CoV-2-mediated interferon responses and pneumocyte dysfunction [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(6): 890-904.e8.
- [40] SALAHUDEEN A A, CHOI S S, RUSTAGI A, et al. Progenitor identification and SARS-CoV-2 infection in human distal lung organoids [J]. *Nature*, 2020, 588(7839): 670-5.
- [41] HAN Y, DUAN X, YANG L, et al. Identification of SARS-CoV-2 inhibitors using lung and colonic organoids [J]. *Nature*, 2021, 589(7841): 270-5.
- [42] AMIEVA M, PEEK R M, JR. Pathobiology of helicobacter pylori-Induced gastric cancer [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1): 64-78.
- [43] HOFER M, KIM Y, BROGUIERE N, et al. Accessible homeostatic gastric organoids reveal secondary cell type-specific host-pathogen interactions in *Helicobacter pylori* infections [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2767.
- [44] VISHY C E, THOMAS C, VINCENT T, et al. Genetics of cystogenesis in base-edited human organoids reveal therapeutic strategies for polycystic kidney disease [J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(4): 537-53.e5.
- [45] ZHANG C, LIANG D, ERCAN-SENCICEK A G, et al. Dysregulation of mTOR signalling is a converging mechanism in lissencephaly [J]. *Nature*, 2025, 638(8049): 172-81.
- [46] TUNG T C, KU S H. Experimental studies on the development of the pronephric duct in anuran embryos [J]. *J Anat*, 1944, 78(Pt 1/2): 52-7.
- [47] WEISS P, TAYLOR A C. Reconstitution of complete organs from single-cell suspensions of chick embryos in advanced stages of differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1960, 46(9): 1177-85.
- [48] PIERCE G B, JR., VERNEY E L. An *in vitro* and *in vivo* study of differentiation in teratocarcinomas [J]. *Cancer*, 1961, doi: 10.1002/1097-0142(196109/10)14:5<1017::aid-cncr2820140516>3.0.co;2-p.
- [49] STEINBERG M S. The problem of adhesive selectivity in cellular interactions [M]//LOCKE M. *Cellular Membranes in Development*. New York: Academic Press, 1964: 321-66.
- [50] EVANS M. Origin of mouse embryonal carcinoma cells and the possibility of their direct isolation into tissue culture [J]. *J Reprod Fertil*, 1981, 62(2): 625-31.
- [51] MARTIN G R. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78(12): 7634-8.
- [52] LI M L, AGGELER J, FARSON D A, et al. Influence of a reconstituted basement membrane and its components on casein gene expression and secretion in mouse mammary epithelial cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(1): 136-40.
- [53] SHANNON J M, MASON R J, JENNINGS S D. Functional differentiation of alveolar type II epithelial cells *in vitro*: effects of cell shape, cell-matrix interactions and cell-cell interactions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1987, 931(2): 143-56.
- [54] THOMSON J A, ITSKOVITZ-ELDOR J, SHAPIRO S S, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts [J]. *Science*, 1998, 282(5391): 1145-7.
- [55] YU J, VODYANIK M A, SMUGA-OTTO K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells [J]. *Science*, 2007, 318(5858): 1917-20.
- [56] BARKER N, HUCH M, KUJALA P, et al. *Lgr5*(+ve) stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units *in vitro* [J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 6(1): 25-36.
- [57] EIRAKU M, TAKATA N, ISHIBASHI H, et al. Self-organizing

- optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture [J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 51-6.
- [58] NAKANO T, ANDO S, TAKATA N, et al. Self-formation of optic cups and storable stratified neural retina from human ESCs [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(6): 771-85.
- [59] CHUA C W, SHIBATA M, LEI M, et al. Single luminal epithelial progenitors can generate prostate organoids in culture [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(10): 951-61,1-4.
- [60] TAGUCHI A, KAKU Y, OHMORI T, et al. Redefining the *in vivo* origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(1): 53-67.
- [61] HUANG L, HOLTZINGER A, JAGAN I, et al. Ductal pancreatic cancer modeling and drug screening using human pluripotent stem cell- and patient-derived tumor organoids [J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1364-71.
- [62] JAMIESON P R, DEKKERS J F, RIOS A C, et al. Derivation of a robust mouse mammary organoid system for studying tissue dynamics [J]. *Development*, 2017, 144(6): 1065-71.
- [63] KESSLER M, HOFFMANN K, BRINKMANN V, et al. The Notch and Wnt pathways regulate stemness and differentiation in human fallopian tube organoids [J]. *Nat Commun*, 2015, doi: 10.1038/ncomms9989.
- [64] SAKAGUCHI H, KADOSHIMA T, SOEN M, et al. Generation of functional hippocampal neurons from self-organizing human embryonic stem cell-derived dorsomedial telencephalic tissue [J]. *Nat Commun*, 2015, doi: 10.1038/ncomms9896.
- [65] POST Y, PUSCHHOFF J, BEUMER J, et al. Snake venom gland organoids [J]. *Cell*, 2020, 180(2): 233-47,e21.
- [66] KIM J, KOO B K, KNOBLICH J A. Human organoids: model systems for human biology and medicine [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(10): 571-84.
- [67] RICHARDS D J, LI Y, KERR C M, et al. Human cardiac organoids for the modelling of myocardial infarction and drug cardiotoxicity [J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(4): 446-62.
- [68] YANG A S P, DUTTA D, KRETZSCHMAR K, et al. Development of plasmodium falciparum liver-stages in hepatocytes derived from human fetal liver organoid cultures [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4631.
- [69] CAI H, AO Z, TIAN C, et al. Brain organoid computing for artificial intelligence [J]. *bioRxiv*, 2023, doi: 10.1101/2023.02.28.530502.
- [70] STOPEL A, LEV C, DAHARI S, et al. Towards a “testis in a dish”: generation of mouse testicular organoids that recapitulate testis structure and expression profiles [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(3): 1024-41.
- [71] CAI H, TIAN C, CHEN L, et al. Vascular network-inspired diffusible scaffolds for engineering functional midbrain organoids [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(5): 824-37,e5.
- [72] NEAL J T, LI X, ZHU J, et al. Organoid modeling of the tumor immune microenvironment [J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1972-88,e16.
- [73] IGARASHI R, ODA M, OKADA R, et al. Generation of human adult hepatocyte organoids with metabolic functions [J]. *Nature*, 2025, 641(8065): 1248-57.
- [74] GERASIMOVA E, BEENEN A C, KACHKIN D, et al. Novel co-culture model of T cells and midbrain organoids for investigating neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2025, 11(1): 36.
- [75] CUGOLA F R, FERNANDES I R, RUSSO F B, et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models [J]. *Nature*, 2016, 534(7606): 267-71.
- [76] HUANG Q, TANG B, ROMERO J C, et al. Shell microelectrode arrays (MEAs) for brain organoids [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(33): eabq5031.
- [77] WU F, WU D, REN Y, et al. Generation of hepatobiliary organoids from human induced pluripotent stem cells [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6): 1145-58.
- [78] OUCHI R, TOGO S, KIMURA M, et al. Modeling steatohepatitis in humans with pluripotent stem cell-derived organoids [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(2): 374-84,e6.
- [79] RAMLI M N B, LIM Y S, KOE C T, et al. Human pluripotent stem cell-derived organoids as models of liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(4): 1471-86,e12.
- [80] WU X, JIANG D, YANG Y, et al. Modeling drug-induced liver injury and screening for anti-hepatofibrotic compounds using human PSC-derived organoids [J]. *Cell Regen*, 2023, 12(1): 6.
- [81] FREEDMAN B S, BROOKS C R, LAM A Q, et al. Modelling kidney disease with CRISPR-mutant kidney organoids derived from human pluripotent epiblast spheroids [J]. *Nat Commun*, 2015, doi: 10.1038/ncomms9715.
- [82] MORIZANE R, LAM A Q, FREEDMAN B S, et al. Nephron organoids derived from human pluripotent stem cells model kidney development and injury [J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(11): 1193-200.
- [83] SHINNAWI R, SHAHEEN N, HUBER I, et al. Modeling reentry in the short QT syndrome with human-induced pluripotent stem cell-derived cardiac cell sheets [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(18): 2310-24.
- [84] BERKERS G, VAN MOURIK P, VONK A M, et al. Rectal organoids enable personalized treatment of cystic fibrosis [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(7): 1701-8,e3.
- [85] LICATA J P, SCHWAB K H, HAR-EL Y E, et al. Bioreactor technologies for enhanced organoid culture [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, doi: 10.3390/ijms24141427.
- [86] WAGONER Z W, YATES T B, HERNANDEZ-DAVIES J E, et al. Systems immunology analysis of human immune organoids identifies host-specific correlates of protection to different influenza vaccines [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(4): 529-46,e6.
- [87] TONG T, QI Y, ROLLINS D, et al. Rational design of oral drugs targeting mucosa delivery with gut organoid platforms [J]. *Bioact Mater*, 2023, doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.07.014.
- [88] ZHANG J, LI J, QU X, et al. Development of composite functional tissue sheets using hiPSC-CMs and hADSCs to improve the cardiac function after myocardial infarction [J]. *Bioact Mater*, 2024, doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.03.028.
- [89] WANG J, WU Y, LI G, et al. Engineering large-scale self-mineralizing bone organoids with bone matrix-inspired hydroxyapatite hybrid bioinks [J]. *Adv Mater*, 2024, 36(30): e2309875.
- [90] ZHAO N, ZHANG C J, ZHANG X, et al. Transplantation of derivative retinal organoids from chemically induced pluripotent stem cells restored visual function [J]. *NPJ Regen Med*, 2024, 9(1): 42.
- [91] XU J, FANG S, DENG S, et al. Generation of neural organoids for spinal-cord regeneration via the direct reprogramming of hu-

- man astrocytes [J]. *Nat Biomed Eng*, 2023, 7(3): 253-69.
- [92] LOGUN M, WANG X, SUN Y, et al. Patient-derived glioblastoma organoids as real-time avatars for assessing responses to clinical CAR-T cell therapy [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(2): 181-90, e4.
- [93] WANG Q, YUAN F, ZUO X, et al. Breakthroughs and challenges of organoid models for assessing cancer immunotherapy: a cutting-edge tool for advancing personalised treatments [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 222.
- [94] PENG T, MA X, HUA W, et al. Individualized patient tumor organoids faithfully preserve human brain tumor ecosystems and predict patient response to therapy [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(4): 652-69, e11.
- [95] RODRIGUES A, SLEMBROUCK-BREC A, NANTEAU C, et al. Modeling PRPF31 retinitis pigmentosa using retinal pigment epithelium and organoids combined with gene augmentation rescue [J]. *NPJ Regen Med*, 2022, 7(1): 39.
- [96] ZHANG Q, HE J, ZHU D, et al. Genetically modified organoids for tissue engineering and regenerative medicine [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2025, doi: 10.1016/j.cis.2024.103337.
- [97] ZHAO H, CHENG Y, KALRA A, et al. Generation and multiomic profiling of a TP53/CDKN2A double-knockout gastroesophageal junction organoid model [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(673): eabq6146.
- [98] GEURTS M H, GANDHI S, BORETTO M G, et al. One-step generation of tumor models by base editor multiplexing in adult stem cell-derived organoids [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4998.
- [99] ANZALONE A V, RANDOLPH P B, DAVIS J R, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA [J]. *Nature*, 2019, 576(7785): 149-57.
- [100] BULCAEN M, KORTLEVEN P, LIU R B, et al. Prime editing functionally corrects cystic fibrosis-causing CFTR mutations in human organoids and airway epithelial cells [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(5): 101544.
- [101] BRANCO F, CUNHA J, MENDES M, et al. 3D bioprinting models for glioblastoma: from scaffold design to therapeutic application [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(18): e2501994.
- [102] ABILEZ O J, YANG H, GUAN Y, et al. Gastruloids enable modeling of the earliest stages of human cardiac and hepatic vascularization [J]. *Science*, 2025, 388(6751): eadu9375.
- [103] PUSCHHOF J, PLEGUEZUELOS-MANZANO C, MARTINEZ-SILGADO A, et al. Intestinal organoid cocultures with microbes [J]. *Nat Protoc*, 2021, 16(10): 4633-49.
- [104] ZHANG X S, XIE G, MA H, et al. Highly reproducible and cost-effective one-pot organoid differentiation using a novel platform based on PF-127 triggered spheroid assembly [J]. *Biofabrication*, 2023, doi: 10.1088/1758-5090/acce21.
- [105] XU R, DOU B, YU S, et al. Enabling 3D printability and vascular morphogenesis with double network dynamic hydrogels [J]. *Materials Today*, 2025, doi: 10.1016/j.mattod.2025.01.019.
- [106] TRAPCAR M, WOGRAM E, SVOBODA D, et al. Human physiometric model integrating microphysiological systems of the gut, liver, and brain for studies of neurodegenerative diseases [J]. *Sci Adv*, 2021, doi: 10.1126/sciadv.abd1707.
- [107] LI J, LIU D, GAO Z, et al. Construction of a metastasis model for liver cancer spheroids to hepatobiliary organoids facilitated by holographic acoustic tweezers [J]. *Cell Rep Phys Sci*, 2025, 6(6): 102604.
- [108] REN Z, HARRIOT A D, MAIR D B, et al. Biomanufacturing of 3D tissue constructs in microgravity and their applications in human pathophysiological studies [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(23): e2300157.
- [109] MAROTTA D, IJAZ L, BARBAR L, et al. Effects of microgravity on human iPSC-derived neural organoids on the International Space Station [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2024, 13(12): 1186-97.
- [110] MOZNEB M, ARZT M, MESCI P, et al. Surface tension enables induced pluripotent stem cell culture in commercially available hardware during spaceflight [J]. *NPJ Microgravity*, 2024, 10(1): 97.
- [111] CHEN P, ZHANG X, DING R, et al. Patient-derived organoids can guide personalized-therapies for patients with advanced breast cancer [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(22): e2101176.
- [112] BAI L, WU Y, LI G, et al. AI-enabled organoids: construction, analysis, and application [J]. *Bioact Mater*, 2024, doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.09.005.
- [113] XU L, DING H, WU S, et al. Artificial meshed vessel-induced dimensional breaking growth of human brain organoids and multi-regional assembloids [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(38): 26201-14.
- [114] LIANG S, LUO Y, SU Y, et al. Distinct toxicity of microplastics/TBBPA co-exposure to bioprinted liver organoids derived from hiPSCs of healthy and patient donors [J]. *Int J Bioprint*, 2024, doi: 10.36922/ijb.1403.