



易笑, 南方医科大学珠江医院教授、博士生导师, 广东省杰青, 广东省医学会生殖医学分会青委副主委, 中国研究型医院学会细胞外囊泡研究与应用专业委员会委员, 中华医学会生殖医学分会委员会青年委员, *IMed*期刊青年编委。近3年以第一作者或末位通信作者身份在*Sci Adv*、*Adv Mater*、*Biomaterials*、*Nano Today*、*Eng Regen*、*Stem Cell Res Ther*等期刊上发表文章10余篇。主持科技部前沿生物技术重点研发计划、国家自然科学基金面上项目、国家自然科学基金青年科学基金项目、广东省自然科学基金杰出青年项目、广州市科技计划重点研发计划等多个科研项目。相关产品获批IND和III类医疗器械注册检验, 受邀参加中国共产党100周年大型成果展, 并获科技部全国颠覆性技术创新大赛最高奖。作为项目负责人或第一指导老师, 获得国家级奖励8项, 省部级奖励12项, 其中金奖7项, 包括全国博士后创新创业大赛国家金奖、国际互联网+创新创业大赛国家金奖等, 多次获评国家级、省级优秀创新创业导师。

新型基质材料在类器官培养中的应用与优化策略

刘雅婷 易笑*

(南方医科大学珠江医院转化医学研究中心, 广州 510280)

摘要 类器官作为体外三维培养的微型器官模型, 其稳定构建与功能成熟高度依赖于基质材料介导的微环境调控, 该调控对类器官分化、增殖、黏附、形态发生及表型表达等生物学过程至关重要。传统基质材料(如Matrigel)因成分复杂、批次差异显著及动物源性污染风险, 难以满足标准化研究与临床转化需求, 推动新型基质材料的研发成为热点。该文聚焦新型基质材料, 从化学组成、结构设计、物理特性和生物信号整合四方面提出了优化策略, 并分析了其在类器官培养中的应用进展。未来研究需进一步通过优化基质材料重构来源组织细胞外基质, 精准模拟组织特异性微环境, 诱导定向分化促进内部空间结构形成, 显著提升类器官的成熟度与生理功能, 以推动类器官技术向临床转化的进程。

关键词 类器官; 基质材料; 细胞外基质; 优化策略; 组织特异性微环境

Applications and Optimization Strategies of Novel Matrix Materials in Organoid Culture

LIU Yating, YI Xiao*

(Translational Medicine Research Center, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China)

Abstract Organoids, as three-dimensional *in vitro* models of miniature organs, rely heavily on microenvironmental regulation mediated by matrix materials for their stable construction and functional maturation. Such

收稿日期: 2025-05-30

接受日期: 2025-07-29

国家自然科学基金(批准号: 82371725)和广东省基础与应用基础研究基金杰出青年学者项目(批准号: 2024B1515020024)资助的课题

*通信作者。Tel: 020-61643061, E-mail: yixiao@smu.edu.cn

Received: May 30, 2025

Accepted: July 29, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82371725) and the Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation for Distinguished Young Scholars (Grant No.2024B1515020024)

*Corresponding author. Tel: +86-20-61643061, E-mail: yixiao@smu.edu.cn

regulation is critical for biological processes including organoid differentiation, proliferation, adhesion, morphogenesis, and phenotypic expression. Conventional matrix materials (e.g., Matrigel) are unable to meet the demands of standardized research and clinical translation due to their complex composition, significant batch-to-batch variability, and risks of animal-derived contamination, driving the development of novel matrix materials as a research priority. This review focuses on emerging matrix materials, proposing optimization strategies from four perspectives: chemical composition, structural design, physical properties, and integration of biological signals, while analyzing their application progress in organoid culture. Future research should further refine matrix materials to reconstruct the extracellular matrix of source tissues, accurately mimic tissue-specific microenvironments, and guide directional differentiation to promote the formation of internal spatial structures. These advancements will significantly enhance the maturity and physiological functionality of organoids, accelerating their clinical translation.

Keywords organoids; matrix materials; extracellular matrix; optimization strategies; tissue-specific micro-environment

类器官是一种具有三维组织结构的微器官,能够模拟来源组织的关键结构和功能特性,是疾病研究、药物测试和再生医学领域至关重要的实验模型^[1-2]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已经批准类器官作为模型助力新药研发,这将大大缩短新药上市时间,提高研发效率,节约成本。在此背景下,中国国家药品监督管理局也需同步跟进,类器官研究的重要性不言而喻,且迫在眉睫。而类器官培养技术是关键所在,其生理结构与功能必须能够反映人体相应组织器官的真实状态。其中,基质材料是重要一环,基质材料作为细胞生长的关键物理支撑架构,能够模拟体内细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的理化特性,在体外一定程度上重现ECM的核心特征,进而为细胞供给特定的生物化学信号以及适宜的生物物理微环境线索,促进细胞的自组织进程和定向分化,这对类器官的形成和发展起着至关重要的作用^[3-6]。

20世纪80年代, KLEINMAN团队^[7-8]从EHS(engelbreth-holm-swarm)小鼠肉瘤中提取基底膜成分,开发出的Matrigel成为早期类器官培养的黄金标准;2009年SATO团队^[9]首次利用Matrigel成功培养出具有隐窝-绒毛结构的肠道类器官,开启了类器官培养的新时代;然而, Matrigel存在成分复杂、批次间差异等问题,促使研究人员探索替代材料。新型基质材料的开发致力于提供更仿生的体外培养环境以模拟体内状况,其成分涵盖了细胞外基质蛋白类(如胶原蛋白、层粘连蛋白、纤维连接蛋白)、生物多糖类(如透明质酸、海藻酸盐)、合成聚合物类[如聚乙二醇(PEG)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)]

等^[5,10-11],这些成分相互交织构成复杂网络,其中自组装支架^[12]、脱细胞材料^[6]、新型有机/无机杂化生物材料^[13]等支架材料作用关键。与传统Matrigel相比,基于新型基质材料构建的类器官培养体系具有更优的一致性与可调控性,能为类器官生长营造稳定可预测的环境,增强类器官功能性与临床应用潜力,有力推动类器官技术发展,为生物医学研究和治疗提供有力工具。

当前类器官培养体系中基质材料的研究主要集中在材料分类和应用技术层面。本综述聚焦新型基质材料优化类器官培养体系的策略,从材料作用机制角度系统分析如何构建模拟来源组织特异性微结构和成分的仿生培养体系,并总结材料调控机制提升类器官功能的研究进展,旨在为类器官技术发展提供理论依据和实践指导。

1 Matrigel的局限性

类器官的培养常常需要基质材料的支持,这些材料可以是天然来源的基质材料(如胶原蛋白、明胶、Matrigel等)、合成来源的基质材料(PLGA、PEG等),或者是复合材料基质材料(天然与合成聚合物的结合、功能性填料的引入)等。在类器官培养的发展历程中,传统基质材料Matrigel发挥着重要作用,它源自EHS小鼠肉瘤提取的基底膜基质,主要包含层粘连蛋白、IV型胶原蛋白、巢蛋白等^[8,14],这些成分赋予了它一定程度上模拟体内ECM环境的能力,能够提供必要的生长因子和结构支持,从而促进多种类器官的生长和分化,成为类器官研究的常用基质。然而, Matrigel存在诸多显著缺陷。一方面,

其成分复杂且批次间差异较明显, 这种不稳定性严重制约了其在基础研究中的深入应用与发展^[8,15]。由于难以精确掌控Matrigel的物理和生化特性, 研究人员在探究ECM机械线索对类器官形态和功能影响时困难重重, 这极大地增加了实验的不确定性, 对科学研究和临床应用带来严峻挑战^[16-18]。另一方面, EHS小鼠肉瘤来源的基质可能引入异源污染物, 存在一定的生物安全风险。这不仅可能对药物测试的准确性产生不良影响, 还可能最终限制其在治疗领域的应用前景^[8,19]。值得关注的是, 虽然Matrigel培养的类器官在疾病机制研究^[20]和药物筛选^[21-22]方面具有一定价值, 但在再生医学领域, 尤其是在体内移植和功能替代方面的应用受到了极大限制。

不同细胞生长微环境各不相同, Matrigel难以给不同组织类器官提供适宜的生长微环境^[23]。ECM的组织特异性结构组分和信号因子能调控细胞黏附、迁移、增殖及分化等关键过程, 进而指导细胞生命活动和发育进程^[24]。基于不同组织来源构建的ECM微环境可更准确模拟体内微环境特征, 提升体外培养类器官的生物学真实性使其病理生理状态更接近体内真实情况。这些体现了组织特异性ECM微环境对类器官培养的重要性, 也说明了Matrigel并非通用的细胞外基质替代物。

2 新型基质材料改良的策略

传统类器官培养方案中, 缺乏能够模拟组织特异性的仿生材料, 这导致类器官的分化效率、质量和批次稳定性难以控制, 限制了类器官技术的临床转化。为突破这些局限, 研究人员致力于开发新型基质材料, 通过探索类器官仿生培养体系中分子组装和生物功能适配的调控机制, 以更好地模拟特定组织的ECM微环境, 设计出促进细胞分化、调控细胞命运的基质, 经优化培养体系, 进一步增强类器官的构建能力与功能性, 推动类器官技术发展与临床应用(图1)。

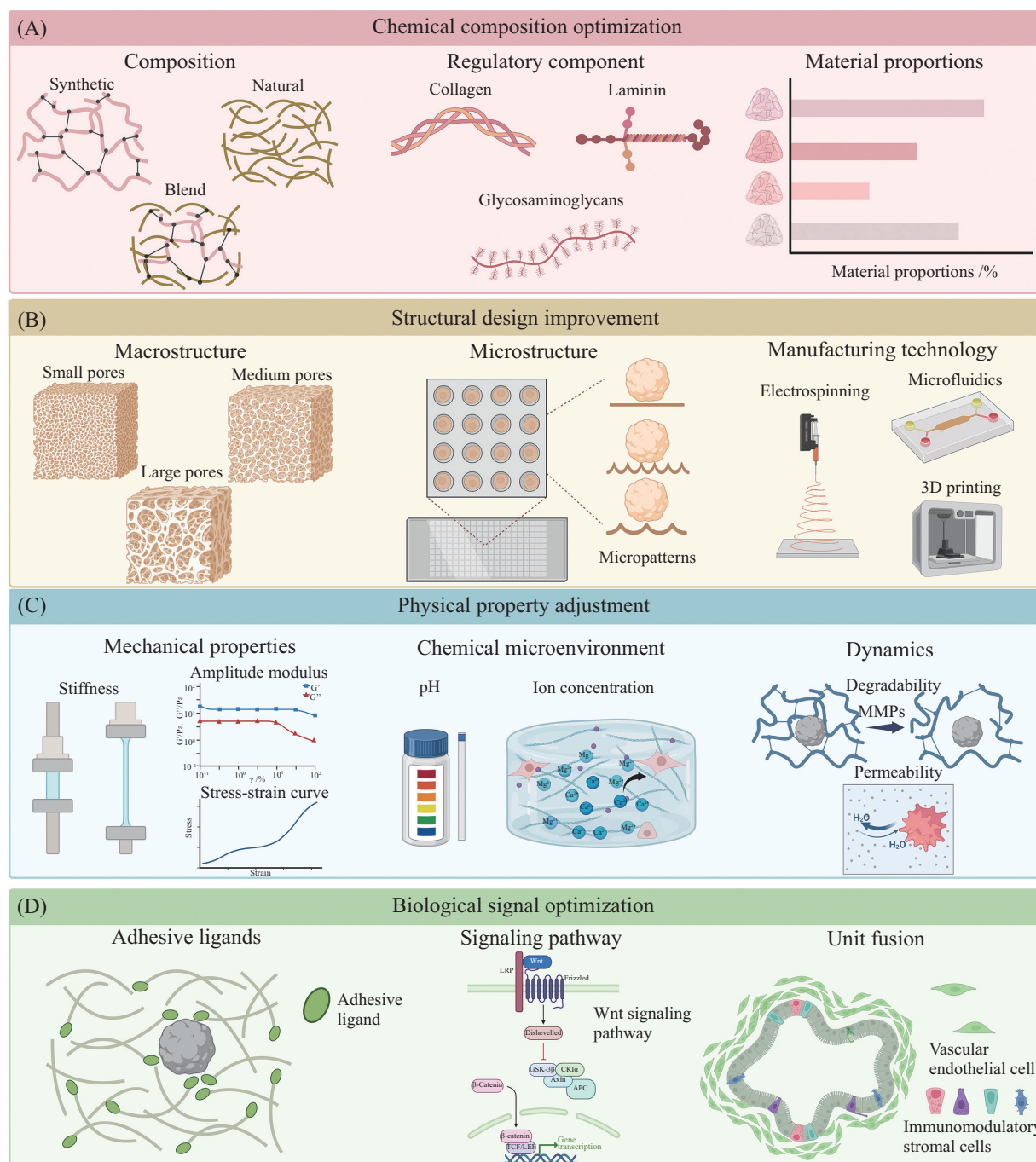
2.1 化学组成优化

2.1.1 材料化学组成优化的多源探索 类器官基质材料的化学组成优化是当前类器官培养领域的重要研究方向。天然材料如I型胶原蛋白、明胶、纤维蛋白等, 因其来源广泛、生物相容性好, 被广泛用于构建简单的类器官培养系统^[25]。但这些天然基质材料在加工性能和机械性能方面存在不足, 限制了

其在复杂类器官培养中的应用(表1)。为了克服这些局限性, 研究者们开始探索化学组成优化策略。以PEG为代表的合成基质材料因其成分明确且可控性佳, 在类器官培养中的应用得以迅速发展。例如, 在PEG、海藻酸盐水凝胶和纤维蛋白凝胶中添加ECM蛋白组分, 可为胃肠类器官的培养提供人工合成的3D微环境^[26], 这种优化策略不仅提高了基质材料的生物功能, 还增强了其在类器官培养中的适用性。复合基质材料的出现进一步推动了化学组成优化的进程。通过将合成材料与天然材料、无机材料或功能性填料的复合, 在改进化学构成的同时增强了力学性能和功能特性。MA团队^[27]研制的钙硅酸盐纳米线与甲基丙烯酸明胶无机复合水凝胶, 就是这一策略的成功案例。该复合水凝胶在促进肠道及肝脏类器官生长方面表现出色, 其结构与功能层面的培养效果与Matrigel相近, 这一发现揭示了无机生物材料在该领域的应用潜力, 也表明了化学组成优化能够显著提升基质材料的性能。

脱细胞基质作为一种天然来源的基质材料, 留存了原组织或器官的物理支架与生化信号, 可调控细胞增殖、分化、黏附、形态发生及表型表达等生物学过程, 是颇具潜力的基质材料^[6,28]。目前部分脱细胞组织已获美国FDA批准应用于临床组织再生领域。来源于小肠组织的ECM水凝胶已被用于培养内胚层类器官, 如胃、肝、胰腺和小肠类器官, 在维持类器官功能和促进其生长方面与Matrigel相当^[29]。WILLEMSE的研究团队^[30]发现, 从去细胞的肝脏组织中提取的细胞外基质水凝胶能够维持胆管细胞类器官的胆管细胞样表型, 不会显著影响胆管细胞标记物细胞角蛋白-7的表达水平, 并且在人或猪LECM水凝胶之间没有发现物种特异性效应, 表明ECM水凝胶能够支持类器官的形成与生长。然而, 现有的ECM材料大多都是动物源性, 这在一定程度上限制了其应用范围。因此, 发展人体组织来源的ECM材料成为当前的研究热点, 尽管面临伦理和来源稀缺等问题, 但其在类器官培养中的应用前景依然广阔。

2.1.2 基质材料成分比例调控对于类器官培养的关键作用 在类器官培养过程中, 基质材料作为类器官生长的“土壤”, 其成分比例的精确调控对培养效果具有显著影响。通过添加不同浓度梯度的层粘连蛋白、胶原蛋白等关键成分, 可有效控制类器官的形成, 进而影响细胞的黏附、生长、分化和迁移等



A: 优化类器官培养基化学组成, 选天然/合成/混合材料并调节关键成分比例以支持细胞生长功能; B: 设计基质材料宏观结构, 通过图案化、孔径及尺寸控制结合生物制造技术模拟体内环境; C: 调控基质材料机械、化学微环境及动态特性, 模拟体内物理条件促进类器官稳定生长与功能表达; D: 整合生物信号黏性配体与细胞间通讯机制, 促进功能单元融合以增强类器官组织特异性和功能复杂性。

A: optimize matrix chemistry with natural/synthetic/hybrid materials, tuning key component ratios to support cell growth and function; B: design macro/micro structures via patterning, pore size, and biofabrication to mimic *in vivo* conditions; C: adjust mechanical and chemical microenvironments dynamically to promote organoid stability and function; D: integrate signaling ligands and cell communication to enhance organoid tissue specificity and complexity.

图1 基质材料优化类器官培养体系的实现路径图(created with BioRender.com)

Fig.1 Path diagram for the realization of matrix material optimized organoids culture system (created with BioRender.com)

生物学行为。KIM团队^[31]在猪小肠脱细胞外基质中添加层粘连蛋白-111、层粘连蛋白-511和肾菌素, 测试不同浓度和组合的基于脱细胞外基质的水凝胶,

以优化肠道类器官培养条件, 提高其形成效率、基因表达准确性、细胞分化程度、长期培养稳定性和对肠道疾病模型的适用性。SONG团队^[32]则利用患

表1 用于类器官培养的基质材料优缺点

Table 1 Advantages and disadvantages of matrix materials for organoid culture

特性 Characteristics	基质材料 Matrix material				
	基质胶 Matrigel	天然材料 Natural materials	合成材料 Synthetic materials	复合基质材料 Composite matrix materials	脱细胞外基质 dECM
Advantages	Ingredient richness	Good biocompatibility	Clear composition	Complementary performance	Highly bionic
	Wide application	Wide source	No xeno sources	Adaptation to complex needs	Excellent biological activity
	Approved commercial product	Lower cost	Highly customizable		Low immunogenicity
Disadvantage	Animal origin	Mechanically weak	Low biological activity	Process complexity	Complicated preparation
	Complex and unclear ingredients	Limited machinability	Degradation product impact	Stability challenges	Difficult to standardize
	Mechanically weak	Poor repeatability	Lack of tissue-specific ECM components	Cost and standardization	
	Inter lot variability		Cost and process		
	High cost				

者来源的宫颈细胞外基质水凝胶(uterine cervix extracellular matrix, UCEM)模拟特异性微环境,并补充不同浓度的层粘连蛋白,可显著提高宫颈鳞状细胞癌类器官的形成效率,促进其生长并使其更好地保留肿瘤异质性。此外,有研究发现优化胶原蛋白I和层粘连蛋白511的浓度,并调控形态发生素梯度,可以显著提高皮肤类器官的生成效率和质量^[33]。这些研究强调了基质材料成分比例精确调控的重要性,为类器官培养提供了优化策略。

2.2 结构改良设计

2.2.1 基质结构特性对类器官形成的影响 在类器官领域,细胞如何从无序的非设计状态自组织发育成具备特定器官特征、遗传特性和表型特征的类器官,是一个至关重要的过程^[34-35]。通过调控干细胞微环境的基质结构特性,可以有效地引导干细胞的自我组织行为,进而实现对类器官形成模式的精确控制。GJOREVSKI等^[36]精确控制了组织几何形状,构建了模仿肠道隐窝几何形态的预定义三维水凝胶结构,影响了YAP蛋白活性并激活了Notch信号通路,进而促进了Paneth细胞的形成和干细胞生态位的建立。天然ECM由纤维状网络构成,其孔径与细胞尺寸相当,而空隙体积的尺寸和结构是调控细胞迁移、细胞间通讯及生长因子运输的关键因素^[37]。BERNAL等^[38]发现Schwarz D型高迂曲孔隙网络结

构能更有效增强肝脏类器官功能,比如提高氨解毒能力。

2.2.2 ECM仿生结构的精细调控作用 在研究基质材料微结构如何调控类器官命运时我们聚焦微观ECM仿生结构模拟,要精准调控纳米到微米级结构特征和基质排列方式^[39-40]。已有研究表明,细胞能够感知并响应其周围的生物物理环境,根据每个细胞所经历的不同生物物理线索调整其分化轨迹。特别是,微图案化技术通过谱系规范促进细胞组装和类器官的自组织,这表现为基于生物化学形态梯度和微图案之间的生物物理限制^[3]。基质材料的微图案化技术通过改变细胞与图案边缘的接触差异,已被证明能够影响细胞行为和细胞分化^[41]。基于此技术,研究人员实现了心脏和肝脏类器官的高效血管化,显著提升了类器官在模拟人类早期器官发育时的准确性和功能性^[42]。

2.2.3 先进生物制造技术在类器官培养中的应用 前沿生物制造技术让我们得以精准调控ECM纳米纤维的网格间距、纤维丝径及孔隙率等结构参数,这些结构特征直接影响细胞的生物学行为。深入理解其在调控细胞活动的分子机制,有助于构建更精确的ECM三维支架,优化仿生培养系统的配方和结构,从而在体外更准确地模拟和调控细胞功能与命运走向。借助微流控或静电纺丝等生物制造技术,

研究人员能够仿生构建ECM的纤维排布及孔隙构造^[43-44]。3D静电纺丝纳米纤维支架通过提供高孔隙率的体内仿生环境优化细胞间作用及细胞生长迁移分化过程,同时增强材料注射性、可压缩性和生物活性^[43]。低孔隙率虽可能抑制细胞渗透及长期存活,但适用于药物递送及天然ECM膜结构模拟^[45-47]。此外,3D生物打印技术通过精准调控生物材料与细胞的逐层铺展,优化基质宏观构造(如孔隙率、层状排布及厚度),从而促进细胞黏附、迁移及血管生成,并调控细胞空间分布及组织发育^[48]。CAI研究团队^[49]通过3D打印技术制造了血管网络启发的可扩散式支架,成功构建了具有改善氧气和营养物质扩散效率的功能性中脑类器官;在胰岛类器官研究中,3D打印技术优化基质多孔圆形构造模拟了胰腺微环境,其多孔设计利于血管网络形成,对维持移植胰岛功能很关键^[50]。

2.3 物理特性的综合调控

2.3.1 静态力学特性对细胞行为的调控作用及优化策略 ECM的静态力学特性(包括刚度、黏弹性等稳态参数)为细胞黏附提供支撑并给予机械信号刺激。借助物理或化学交联技术增强基质力学强度与稳定性以仿生天然组织力学特征,调控基质刚度与黏弹性参数模拟不同组织力学属性并通过力学信号作用于干细胞分化及细胞表型调控^[51]。已有研究显示,基质刚度的增加可以诱导Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)从细胞质转移到细胞核^[52-54],但这些研究大部分以纤维连接蛋白作为生化信号。而不同类型ECM在调节干细胞的机械传导和分化中也起着重要作用。STANTON等^[55]首次揭示了不同ECM类型可以独立于基质刚度影响YAP转位,确定了不同ECM类型在机械传导中特异涉及的整合素亚基。特定刚度的基质材料对细胞命运决定具有显著影响。例如,在较硬的自组装肽水凝胶中培养的肾脏类器官显示出更成熟的足细胞基因表达特征,并减少了非目标细胞类型的产生,从而提升了类器官的质量和功能^[56]。ISIK等^[57]通过调节透明质酸-酪胺水凝胶的刚度并结合层粘连蛋白模拟肽,成功增强了大脑类器官的功能,这在基因和蛋白质表达以及代谢物水平上均得到体现,促进了神经细胞和网络的发育。此外,利用可调工程基质可以揭示ECM在驱动人类癌症类器官表型和药物反应中的机制作用,用靶向基质刚度和/或细胞-ECM相互作用(如HA-

CD44相互作用)的机械疗法与抗癌药物联合治疗胰腺癌可能会提高肿瘤药物敏感性并改善患者预后^[58]。ECM的机械力是触发细胞内信号级联反应以指导感觉上皮生成的主要驱动力。中等刚度的水凝胶激活了整合素 $\alpha 3$ (integrin subunit $\alpha 3$, ITGA3)/F-actin细胞骨架/YAP信号通路,促进了耳前体细胞的增殖;而更高刚度的水凝胶则通过增加PIEZO2介导的细胞内 Ca^{2+} 信号,进而激活KLF2来促进耳前体细胞向感觉毛细胞的分化,从而增强了耳蜗类器官中感觉上皮的增殖和分化能力,特别是感觉毛细胞的生成能力得到了显著提升^[59]。为了引导细胞朝着器官发育的方向发展,细胞内部和细胞之间的生化和机械信号级联反应需要完美协调,以精确塑造组织的空间排布与功能分化^[60]。

2.3.2 基质流体力学性质对类器官细胞的影响 除静态力学参数外,基质材料的流体力学性质同样影响类器官的微环境稳态。调节基质流体力学性质(如水分保持力和渗透性)可模拟体内组织流体环境。适宜的水力学环境既能维持细胞生理状态,又能影响细胞外基质组成及细胞间信号传递。研究通过模拟体内关节软骨生理反应调节渗透压水平发现:高渗透压会使ECM收缩、硬度增加,而低渗透压导致ECM膨胀、软化,这显著影响软骨细胞形态、增殖、分化及ECM合成能力^[61]。但在结构稳定凝胶中维持细胞存活率并调控表型活性仍存在挑战——凝胶渗透性随硬度增加而降低^[62]。为在低弹性基质中保持渗透性且不改变刚性,研究者开发出含微通道的生物活性水凝胶,这类材料支持间充质干细胞黏附,并促进其在微通道内分化为神经元和神经胶质细胞^[63]。渗透性影响物质在类器官内部的分布,优化ECM这些特性有助于维持类器官内环境稳定。

2.3.3 动态降解特性与类器官培养的协同作用 ECM的动态降解特性即由细胞外基质酶介导的时空重构,本质上是以生化驱动实现的物理微环境重塑,这一机制与动态力学调控中刚度与黏弹性的实时调整的方式存在本质区别,前者是酶促反应引发的物性间接改变,后者则是针对力学参数的实时干预。ECM作为细胞生存的关键微环境,并非静态不变,而是处于动态的降解与重塑循环之中^[64-65]。这种降解重塑过程对于多细胞生物体的正常发育、组织稳态维持以及损伤修复具有不可替代的重要性。类器官作为体外研究器官生理病理机制的有力模

型,其基质材料需精准模拟ECM自然重塑进程,应设计可降解且细胞相容的基质,通过模拟天然细胞外基质物理、生化特性,达到在生理条件下调控降解速率等性质,实现生物工程领域对细胞微环境的正交控制^[66]。其中,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)处于核心地位,其凭借对胶原蛋白、弹性蛋白等基质材料中生物大分子成分的特异性降解能力,促使基质结构与物理特性发生改变,这一过程与体内ECM的动态重塑相仿^[67-68]。此降解重塑过程涉及信号的释放,对细胞迁移、增殖和分化予以导向,推动ECM的有序组织与功能活化^[69]。例如,有研究设计了由胶原蛋白I、藻酸盐和透明质酸组成的混合水凝胶(CAH凝胶),其模拟体内气道黏膜的细胞外基质环境且可降解,随类器官分化,CAH凝胶在MMPs活性增加作用下逐渐降解,促进了类器官顶端向外的极性形成并引导了细胞分化^[70];另有研究将MMP敏感的荧光生物传感器整合到3D培养体系中,可实时监测细胞外基质重塑过程^[71];此外,通过研究MMPs对神经胶质相关细胞黏附分子的裂解作用及对表皮生长因子受体的激活,在3D培养系统中促进静息嗅觉干细胞的激活和增殖^[72],这些均表明精心设计基质材料以模拟细胞外基质自然重塑过程,对类器官研究意义重大。

2.4 生物信号优化

2.4.1 生物活性分子的添加与整合策略 ECM含有可促进细胞黏附并激活信号通路的生物活性位点^[73-74],因此在基质材料中引入含RGD序列的细胞黏附肽、生长因子或细胞因子等生物活性分子很有必要。这些分子能提供细胞识别位点并传递调节细胞行为的生物信号,进而支持细胞生长自组装以推动类器官形成^[5],如纤连蛋白衍生的肽序列RGD^[75]和REDV^[76]、层粘连蛋白衍生的肽YIGSR^[77]与IKVAV^[78],以及胶原蛋白衍生的肽GFOGER^[79],均可与整合素及其他细胞表面受体发生结合作用。研究表明,在PEG基质中引入特定的肽序列,会对肠道^[80-81]、神经上皮^[82]、前列腺癌^[83]等类器官的生长分化和功能产生影响。其中整合素配体GFOGER能促进生发中心样动态变化及表观遗传学改变,这表明类器官中整合素配体的存在对模拟体内生发中心环境和调节B细胞行为具有关键作用^[84]。这些生物活性分子可通过共价键合^[85]、物理吸附^[86]等方式整合到基质中,以确保其稳定性与生物活性,进而促进细胞黏附

增殖分化,模拟体内微环境的生物活性信号,影响类器官中细胞行为及组织特异性的表达。

2.4.2 信号通路调控对类器官发育的关键作用 特定信号通路的调控对干细胞特性及类器官发育具有显著影响。以Wnt/ β -catenin信号通路为例,该通路在肠道类器官发育中起着核心作用。它不仅通过维持肠道干细胞特性和促进其增殖来发挥作用,还参与调控小肠上皮组织的发育更新及隐窝底部Paneth细胞的分化进程^[87]。在肝脏类器官中,Notch信号通路在特定时间窗内的抑制或激活能够控制血管生成与胆管分化,精准调控该信号通路对于胆管形成与血管模式的构建极为关键^[88]。此外,FZD10可通过激活Wnt/ β -catenin与Hippo信号通路促进肝癌干细胞的自我更新、肿瘤形成与转移^[89]。脂肪细胞来源的外泌体同样能够通过调节上述信号通路,增强结直肠癌细胞的干细胞特性,改变类器官的生物信号环境,影响其对化疗药物奥沙利铂的敏感性^[90]。上述研究表明,通过优化基质材料的配方以调节相关信号通路的活性,可有效促进特定类型类器官的发育与成熟,为疾病治疗开辟新的途径。

2.4.3 多细胞功能单元融合技术的探索 基于新型基质材料的生物信号转导特性,进一步研发多种细胞功能单元融合技术,可有效融合类器官、免疫细胞、血管内皮细胞等功能单元。基质材料整合细胞信号分子模拟细胞间通讯已取得显著进展。例如在肠道类器官血管化研究中,优化水凝胶微环境和培养基配方成功促进了内皮细胞与类器官之间的相互作用,这为类器官的血管化提供了新的方法^[91];类器官与免疫细胞的共培养模型能够有效模拟肿瘤微环境中的免疫细胞互作,推动个性化药物反应研究^[92]。该共培养技术既增强了类器官模拟复杂生物系统的应用潜力,也为新免疫治疗策略开发提供了理论与实验支撑。但体内真实生理过程常涉及多种细胞类型、组织和系统的相互关联与作用,这促使我们在单一类器官构建基础上,进一步培养具备更多样化细胞类型、更完整谱系来源及更复杂互作结构的类器官。这种整合技术将为构建更为复杂和功能完备的体外生物系统提供可能。如XIANG等^[93]融合人多能干细胞衍生的内侧神经节隆起类器官和皮质类器官,成功模拟人脑发育过程中神经元的迁移过程,该融合类器官不仅包含了多种神经元类型和神经祖细

胞,还重现了神经元在发育过程中的迁移路径和行为特征,为研究神经发育和相关疾病提供了一个更为复杂全面的体外模型;ANDERSEN团队^[94]将大脑皮层、延髓/脊髓和骨骼肌等类器官组装成功能性的人类三维皮质-运动组装体,展现了类器官之间生物信号转导与功能整合的巨大潜力。相较于传统单一类器官,这些融合更接近于体外人为“系统”构建,为生物医学研究和临床应用开辟新可能。

3 改良策略的综合评估

经过对基质材料调控机制的深入研究,我们可以明确ECM微环境为类器官功能发展奠定了基础(表2)。不同类型的组织具有独特的组织微结构和细胞外基质成分,这直接影响着类器官的功能发展走向,这一关键认识推动了类器官培养领域ECM改良工作的系统性开展。通过构建具有来源组织特异性微结构与成分的仿生培养体系,能够精准模拟原生组织的物理化学微环境,从而促进类器官的增殖分化和功能优化。因此,在构建仿生培养体系时,根据目标组织的特性,选用相应的生物材料和合成策略,可以重现高度相似的微环境。

从当前研究进展来看,化学组成优化策略凭借其成分可控性和批次稳定性优势,已成为相对成熟的改良方案,其中部分材料已获得FDA批准。然而需要指出的是,新型基质材料在规模化生产和批次一致性方面仍存在优化空间。结构设计优化能精确模拟体内ECM拓扑结构,但由于依赖先进制造技

术,存在成本较高和规模化受限等实际问题。物理性质调控虽然可以模拟组织的机械特性,但其与生化信号的耦合机制尚未被完全阐明,需要更深入的基础研究。生物信号优化中对于复杂生理信号的精准响应仍是一个难题。在实际应用中,我们需综合考虑材料特性和需求,灵活运用多种策略提升性能。例如,EIKEN团队^[95]结合预聚集技术和水凝胶弹性调节,精确控制肺泡类器官尺寸并模拟不同力学特性,有效促进其生长并增强其功能。因此,采用多策略协同方案往往能取得更佳效果。通过整合各策略优势,我们可推动材料设计创新及其临床转化。

4 未来构建基质材料的挑战与方向

从ECM仿生机制视角来看,类器官培养体系的性能优化与生理功能强化,本质上依赖于基质材料特性的精准调控。近年来,类器官基质材料的研究虽已取得显著进展,但在实现ECM重构以及组织微环境模拟这一关键目标上,仍面临诸多亟待攻克挑战。一方面,ECM具有复杂的多尺度结构,包括纳米纤维网络和微米级孔隙,同时还存在动态生化信号,如生长因子梯度和机械力传导,然而目前对于这些结构与信号的协同调控缺乏系统性策略。另一方面,精准复现组织特异性ECM成分存在技术瓶颈,现有基质材料多基于静态理化参数设计,难以动态响应类器官发育过程中微环境的动态演变需求。此外,标准化生产与个性化需求之间的矛盾也制约了

表2 基质材料优化策略表
Table 2 Optimization strategy for matrix materials

优化策略 Optimization strategy	具体方法 Specific methods	功能提升 Functionality enhancement	应用 Application	参考文献 References
Chemical composition optimization	Adjustment of composition and proportions	Composition close to real tissue to reduce immune rejection	Stomach, liver, pancreas, small intestine and cholangiocyte organoids	[26-27,29-31]
Structural design improvement	Modeling micro and macro structures	Simulates the geometry of specific organs	Vascularized organoids (liver, heart), intestine, midbrain and pancreatic islet organoids	[36,38,42,49-50]
Physical property regulation	Adjust stiffness and permeability, promote dynamic matrix degradation and remodeling	Mimic the physical and mechanical properties of different tissues	Kidney, brain, cochlear and nasal organoids	[55-56,58,69]
Biological signal optimization	Integrate bioactive signals, implement co-culture	Provides cellular recognition sites and biosignals	Immune-organoid interaction, Intestine, neuroepithelium, liver and prostate cancer organoids	[79-82,86-87,91]

其临床应用,不同供体来源的ECM材料存在批次差异性,而仿生材料的可降解性、免疫原性及功能维持时间仍需进一步优化。跨尺度仿生体系(从分子自组装到宏观结构)与多器官互作微环境的整合也仍处于探索阶段,亟需建立多维度调控理论框架,以推动类器官基质材料的进一步发展。

在材料设计与合成方面,应积极探索多种创新途径。现有ECM材料多为动物源性,存在种属差异、免疫排斥和病原体传播风险^[96],难以通过新药临床试验审批;其生物活性成分还可能引发细胞表面受体聚集,干扰细胞信号转导及基因表达^[37]。虽然人体组织来源的ECM常面临伦理与资源限制,但胎盘因其特殊性成为例外:基于胎盘的ECM,其来源合规且取材丰富,兼具低免疫原性、无病原体风险及优异组织相容性,在体内移植及功能替代方面展现出显著临床潜力。多尺度分子组装技术运用先进制造技术为仿生材料的构建赋能,通过分子自组装、聚合物工程和纳米技术,在微观到宏观层面实现对材料的精确控制,从而模拟原生组织的特性,这一技术成为前沿科技的重要方向。多尺度仿生策略的整合则是通过模拟不同组织来源的ECM微环境特征,指导新型基质材料的仿生设计。该策略基于组织特异性调控ECM的组成与结构,进而优化类器官培养体系,促进其功能成熟,最终获得与人体组织高度匹配的治疗型类器官,为再生医学的临床应用奠定坚实基础。

我们可以探索智能响应型材料的创新应用,通过解析细胞信号转导、转录因子等分子机制,结合物理化学因素深入研究细胞与微环境的相互作用,进而利用这类材料模拟ECM的动态变化,引导类器官从无序增殖向有序器官发生转变,并建立细胞-材料动态互作的理论模型,以构建功能更真实的类器官。值得关注的是,人工智能(artificial intelligence, AI)在此过程中展现出显著潜力,其通过优化培养系统的关键要素(包括细胞类型、生长因子、基质凝胶及细胞响应行为)并整合高通量筛选与数据分析,显著提升了类器官的构建效率与质量^[97];且AI驱动的机器学习算法能够预测微环境条件对细胞行为的影响,加速类器官发育,同时通过分析基质材料的理化性质优化其设计,使其更接近体内微环境。类似地, AI在生物材料领域的应用(如 Verheyen等利用模块化机器学习开发可调形态的海藻酸盐生物块)也

印证了其在微环境调控和材料优化中的通用技术优势^[98],为类器官基质的设计提供了潜在借鉴。

5 结论

随着新型基质材料的不断发展,类器官技术正从静态结构模拟向动态仿生构建、从基础功能再现向复杂生理功能成熟迈进,这一转变的核心驱动力源自新型基质材料在微环境调控机制方面的创新突破。基于组织特异性ECM微环境的精准构建,使体外培养的类器官更加接近于体内真实的病理生理状态。通过解析材料理化-生化特性对类器官发育的协同调控机制,突破多尺度仿生构建与动态微环境调控技术,可显著提升类器官的生理功能完整性与长期稳定性。随着材料科学与生物学的交叉融合,类器官技术有望在再生医学中实现复杂器官重建,在临床移植、精准医疗等领域引发变革,推动医学研究迈向“功能再生”的新纪元。

参考文献 (References)

- [1] ZHAO Z, CHEN X, DOWBAJ A M, et al. Organoids [J]. Nat Rev Methods Primers, 2022, 2(1): 94.
- [2] TANG X Y, WU S, WANG D, et al. Human organoids in basic research and clinical applications [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 168.
- [3] HOANG P, MA Z. Biomaterial-guided stem cell organoid engineering for modeling development and diseases [J]. Acta Biomater, 2021, 132: 23-36.
- [4] ZHAO Z, VIZETTO-DUARTE C, MOAY Z K, et al. Composite hydrogels in three-dimensional *in vitro* models [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8: 611.
- [5] GAN Z, QIN X, LIU H, et al. Recent advances in defined hydrogels in organoid research [J]. Bioact Mater, 2023, 28: 386-401.
- [6] ZHU L, YUHAN J, YU H, et al. Decellularized extracellular matrix for remodeling bioengineering organoid's microenvironment [J]. Small, 2023, 19(25): e2207752.
- [7] KLEINMAN H K, MCGARVEY M L, HASSELL J R, et al. Basement membrane complexes with biological activity [J]. Biochemistry, 1986, 25(2): 312-8.
- [8] KLEINMAN H K, MARTIN G R. Matrigel: basement membrane matrix with biological activity [J]. Semin Cancer Biol, 2005, 15(5): 378-86.
- [9] 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.
- [10] MA P, CHEN Y, LAI X, et al. The translational application of hydrogel for organoid technology: challenges and future perspectives [J]. Macromol Biosci, 2021, 21(10): e2100191.
- [11] MAGNO V, MEINHARDT A, WERNER C. Polymer hydrogels to guide organotypic and organoid cultures [J]. Adv Funct Materials, 2020, 30(48): 2000097.

- [12] SEDIGHI M, SHRESTHA N, MAHMOUDI Z, et al. Multifunctional self-assembled peptide hydrogels for biomedical applications [J]. *Polymers*, 2023, 15(5): 1160.
- [13] PARK W, SHIN H, CHOI B, et al. Advanced hybrid nanomaterials for biomedical applications [J]. *Prog Mater Sci*, 2020, 114: 100686.
- [14] PASSANITI A, KLEINMAN H K, MARTIN G R. Matrigel: history/background, uses, and future applications [J]. *J Cell Commun Signaling*, 2022, 16(4): 621-6.
- [15] VUKICEVIC S, KLEINMAN H K, LUYTEN F P, et al. Identification of multiple active growth factors in basement membrane Matrigel suggests caution in interpretation of cellular activity related to extracellular matrix components[J]. *Exp Cell Res*, 1992, 202(1): 1-8.
- [16] AISENBREY E A, MURPHY W L. Synthetic alternatives to matrigel [J]. *Nat Rev Mater*, 2020, 5(7): 539-51.
- [17] SOOFI S S, LAST J A, LILIENSIEK S J, et al. The elastic modulus of matrigel as determined by atomic force microscopy [J]. *J Struct Biol*, 2009, 167(3): 216-9.
- [18] REED J, WALCZAK W J, PETZOLD O N, et al. *In situ* mechanical interferometry of matrigel films [J]. *Langmuir*, 2009, 25(1): 36-9.
- [19] KAUR S, KAUR I, RAWAL P, et al. Non-matrigel scaffolds for organoid cultures [J]. *Cancer Lett*, 2021, 504: 58-66.
- [20] LU X, YANG J, XIANG Y. Modeling human neurodevelopmental diseases with brain organoids [J]. *Cell Regener*, 2022, 11(1): 1.
- [21] OLIJNIK A A, RODRIGUEZ-ROMERA A, WONG Z C, et al. Generating human bone marrow organoids for disease modeling and drug discovery [J]. *Nat Protoc*, 2024, 19(7): 2117-46.
- [22] ZHAO Y, LI S, ZHU L, et al. Personalized drug screening using patient-derived organoid and its clinical relevance in gastric cancer [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(7): 101627.
- [23] KIM S, MIN S, CHOI YS, et al. Tissue extracellular matrix hydrogels as alternatives to matrigel for culturing gastrointestinal organoids [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1692.
- [24] SALDIN L T, CRAMER M C, VELANKAR S S, et al. Extracellular matrix hydrogels from decellularized tissues: structure and function [J]. *Acta Biomater*, 2017, 49: 1-15.
- [25] YI S A, ZHANG Y, RATHNAM C, et al. Bioengineering approaches for the advanced organoid research [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(45): e2007949.
- [26] HERNANDEZ-GORDILLO V, KASSIS T, LAMPEJO A, et al. Fully synthetic matrices for *in vitro* culture of primary human intestinal enteroids and endometrial organoids [J]. *Biomaterials*, 2020, 254: 120125.
- [27] MA W, ZHENG Y, YANG G, et al. A bioactive calcium silicate nanowire-containing hydrogel for organoid formation and functionalization [J]. *Mater Horiz*, 2024, 11(12): 2957-73.
- [28] GOLEBIEWSKA A A, INTRAVIAIA J T, SATHE V M, et al. Decellularized extracellular matrix biomaterials for regenerative therapies: advances, challenges and clinical prospects [J]. *Bioact Mater*, 2023, 32: 98-123.
- [29] GIOBBE G G, CROWLEY C, LUNI C, et al. Extracellular matrix hydrogel derived from decellularized tissues enables endodermal organoid culture [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5658.
- [30] WILLEMSE J, VAN TIENDEREN G, VAN HENGEL E, et al. Hydrogels derived from decellularized liver tissue support the growth and differentiation of cholangiocyte organoids [J]. *Biomaterials*, 2022, 284: 121473.
- [31] KIM S, CHOI Y S, LEE J S, et al. Intestinal extracellular matrix hydrogels to generate intestinal organoids for translational applications [J]. *J Ind Eng Chem*, 2022, 107: 155-64.
- [32] SONG H, JIANG H, HU W, et al. Cervical extracellular matrix hydrogel optimizes tumor heterogeneity of cervical squamous cell carcinoma organoids [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(20): eadl3511.
- [33] QUÍLEZ C, JEON E Y, PAPPALARDO A, et al. Efficient generation of skin organoids from pluripotent cells via defined extracellular matrix cues and morphogen gradients in a spindle-shaped microfluidic device [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(20): e2400405.
- [34] YIN X, MEAD B E, SAFARAEI H, et al. Engineering stem cell organoids [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(1): 25-38.
- [35] BRASSARD J A, LUTOFL M P. Engineering stem cell self-organization to build better organoids [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(6): 860-76.
- [36] GJOREVSKI N, NIKOLAEV M, BROWN TE, et al. Tissue geometry drives deterministic organoid patterning [J]. *Sci*, 2022, 375(6576): eaaw9021.
- [37] KRATOCHVIL M J, SEYMOUR A J, LI T L, et al. Engineered materials for organoid systems [J]. *Nat Rev Mater*, 2019, 4(9): 606-22.
- [38] BERNAL P N, BOUWMEESTER M, MADRID-WOLFF J, et al. Volumetric bioprinting of organoids and optically tuned hydrogels to build liver-like metabolic biofactories [J]. *Adv Mater*, 2022, 34(15): 2110054.
- [39] MOUW J K, OU G, WEAVER V M. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12): 771-85.
- [40] KIM T G, SHIN H, LIM D W. Biomimetic scaffolds for tissue engineering [J]. *Adv Funct Mater*, 2012, 22(12): 2446-68.
- [41] THÉRY M. Micropatterning as a tool to decipher cell morphogenesis and functions [J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt 24): 4201-13.
- [42] 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.
- [43] CHEN Y, DONG X, SHAFIQ M, et al. Recent advancements on three-dimensional electrospun nanofiber scaffolds for tissue engineering [J]. *Adv Fiber Mater*, 2022, 4(5): 959-86.
- [44] JOSHI I M, MANSOURI M, AHMED A, et al. Microengineering 3D collagen matrices with tumor-mimetic gradients in fiber alignment [J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(13): 2308071.
- [45] BAKER B M, GEE A O, METTER R B, et al. The potential to improve cell infiltration in composite fiber-aligned electrospun scaffolds by the selective removal of sacrificial fibers [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(15): 2348-58.
- [46] DAMANIK F F R, SPADOLINI G, ROTMANS J, et al. Biological activity of human mesenchymal stromal cells on polymeric electrospun scaffolds [J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(3): 1088-100.
- [47] PATIENT J D, HAJJALI H, HARRIS K, et al. Nanofibrous scaffolds support a 3D *in vitro* permeability model of the human intestinal epithelium [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 456.
- [48] AAZMI A, ZHANG D, MAZZAGLIA C, et al. Biofabrication methods for reconstructing extracellular matrix mimetics[J]. *Bioact Mater*, 2024, 31: 475-96.

- [49] 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.
- [50] WANG D, GUO Y, ZHU J, et al. Hyaluronic acid methacrylate/pancreatic extracellular matrix as a potential 3D printing bioink for constructing islet organoids [J]. *Acta Biomaterialia*, 2023, 165: 86-101.
- [51] XUE T, ZHANG J, LI F, et al. Tunable biomechanical niches regulate hepatic differentiation of mesenchymal stem cells for acute liver failure therapy [J]. *Biomaterials*, 2025, 324: 123458.
- [52] DUPONT S, MORSUT L, ARAGONA M, et al. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction [J]. *Nature*, 2011, 474(7350): 179-83.
- [53] SCOTT K E, FRALEY S I, RANGAMANI P. A spatial model of YAP/TAZ signaling reveals how stiffness, dimensionality, and shape contribute to emergent outcomes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(20): e2021571118.
- [54] WANG T C, ABOLGHASEMZADE S, MCKEE B P, et al. Matrix stiffness drives drop like nuclear deformation and lamin a/c tension-dependent YAP nuclear localization [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 10151.
- [55] STANTON A E, TONG X, YANG F. Extracellular matrix type modulates mechanotransduction of stem cells [J]. *Acta Biomater*, 2019, 96: 310-20.
- [56] TREACY N J, CLERKIN S, DAVIS J L, et al. Growth and differentiation of human induced pluripotent stem cell (hiPSC)-derived kidney organoids using fully synthetic peptide hydrogels [J]. *Bioact Mater*, 2022, 21: 142-56.
- [57] ISIK M, OKESOLA B O, EYLEM C C, et al. Bioactive and chemically defined hydrogels with tunable stiffness guide cerebral organoid formation and modulate multi-omics plasticity in cerebral organoids [J]. *Acta Biomater*, 2023, 171: 223-38.
- [58] LESAGE B L, ZHANG D, HUERTA-LÓPEZ C, et al. Engineered matrices reveal stiffness-mediated chemoresistance in patient-derived pancreatic cancer organoids [J]. *Nat Mater*, 2024, 23(8): 1138-49.
- [59] XIA M, WU M, LI Y, et al. Varying mechanical forces drive sensory epithelium formation [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(44): eadf2664.
- [60] NAURYZGALIYEVA Z, GOUX CORREDERA I, GARRETA E, et al. Harnessing mechanobiology for kidney organoid research [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1273923.
- [61] TAKADA E, MIZUNO S. Reproduction of characteristics of extracellular matrices in specific longitudinal depth zone cartilage within spherical organoids in response to changes in osmotic pressure [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1507.
- [62] GAO Y, CHO H J. Quantifying the trade-off between stiffness and permeability in hydrogels [J]. *Soft Matter*, 2022, 18(40): 7735-40.
- [63] LEE M K, RICH M H, BAEK K, et al. Bioinspired tuning of hydrogel permeability-rigidity dependency for 3D cell culture [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 8948.
- [64] LU P, TAKAI K, WEAVER V M, et al. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease [J]. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*, 2011, 3(12): a005058.
- [65] HU M, LING Z, REN X. Extracellular matrix dynamics: tracking in biological systems and their implications [J]. *J Biol Eng*, 2022, 16(1): 13.
- [66] KHARKAR P M, KIICK K L, KLOXIN A M. Designing degradable hydrogels for orthogonal control of cell microenvironments [J]. *Chem Soc Rev*, 2013, 42(17): 7335-72.
- [67] JABŁOŃSKA-TRYPUĆ A, MATEJCZYK M, ROSOCHACKI S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(sup1): 177-83.
- [68] CUI N, HU M, KHALIL R A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147: 1-73.
- [69] JI Y, WANG A, ZENG W, et al. Secretion correlation between matrix metalloproteinases and extracellular vesicles revealed by synchronized dynamic monitoring of single cells on a microfluidic chip [J]. *Sens Actuators, B*, 2025, 423: 136836.
- [70] LI L, JIAO L, FENG D, et al. Human apical-out nasal organoids reveal an essential role of matrix metalloproteinases in airway epithelial differentiation [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 143.
- [71] DEDHIA P H, SIVAKUMAR H, RODRIGUEZ M A, et al. A 3D adrenocortical carcinoma tumor platform for preclinical modeling of drug response and matrix metalloproteinase activity [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 15508.
- [72] CHEN Z H, LUO X C, YU C R, et al. Matrix metalloprotease-mediated cleavage of neural glial-related cell adhesion molecules activates quiescent olfactory stem cells via EGFR [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2020, 108: 103552.
- [73] PARSONS J T, HORWITZ A R, SCHWARTZ M A. Cell adhesion: integrating cytoskeletal dynamics and cellular tension [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(9): 633-43.
- [74] KHALILI A, AHMAD M. A review of cell adhesion studies for biomedical and biological applications [J]. *IJMS*, 2015, 16(8): 18149-84.
- [75] PIERSCHBACHER M D, RUOSLAHTI E. Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule [J]. *Nature*, 1984, 309(5963): 30-3.
- [76] MASSIA S P, HUBBELL J A. Vascular endothelial cell adhesion and spreading promoted by the peptide REDV of the IIICS region of plasma fibronectin is mediated by integrin alpha 4 beta 1 [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(20): 14019-26.
- [77] GRAF J, IWAMOTO Y, SASAKI M, et al. Identification of an amino acid sequence in laminin mediating cell attachment, chemotaxis, and receptor binding [J]. *Cell*, 1987, 48(6): 989-96.
- [78] TASHIRO K, SEPHEL G C, WEEKS B, et al. A synthetic peptide containing the IKVAV sequence from the a chain of laminin mediates cell attachment, migration, and neurite outgrowth [J]. *J Biol Chem*, 1989, 264(27): 16174-82.
- [79] KNIGHT C G, MORTON L F, PEACHEY A R, et al. The collagen-binding a-domains of integrins $\alpha 1\beta 1$ and $\alpha 2\beta 1$ recognize the same specific amino acid sequence, GFOGER, in native (triple-helical) collagens [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(1): 35-40.
- [80] CRUZ-ACUÑA R, QUIRÓS M, FARKAS A E, et al. Synthetic hydrogels for human intestinal organoid generation and colonic wound repair [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(11): 1326-35.
- [81] GJOEVSKI N, LUTOFL M P. Synthesis and characterization of well-defined hydrogel matrices and their application to intestinal stem cell and organoid culture [J]. *Nat Protoc*, 2017, 12(11): 2263-74.
- [82] RANGA A, GIRGIN M, MEINHARDT A, et al. Neural tube

- morphogenesis in synthetic 3D microenvironments [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(44): E6831-9.
- [83] MOSQUERA M J, KIM S, BAREJA R, et al. Extracellular matrix in synthetic hydrogel-based prostate cancer organoids regulate therapeutic response to EZH2 and DRD2 inhibitors [J]. *Adv Mater*, 2022, 34(2): e2100096.
- [84] GRANEY P L, LAI K, POST S, et al. Organoid polymer functionality and mode of *Klebsiella pneumoniae* membrane antigen presentation regulates *ex vivo* germinal center epigenetics in young and aged B cells [J]. *Adv Funct Materials*, 2020, 30(48): 2001232.
- [85] PAGEL M, HASSERT R, JOHN T, et al. Multifunctional coating improves cell adhesion on titanium by using cooperatively acting peptides [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55(15): 4826-30.
- [86] SUN M, DENG J, TANG Z, et al. A correlation study of protein adsorption and cell behaviors on substrates with different densities of PEG chains [J]. *Colloids Surf, B*, 2014, 122: 134-42.
- [87] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985-99.
- [88] KIM H J, KIM G, CHI K Y, et al. Generation of multilineage liver organoids with luminal vasculature and bile ducts from human pluripotent stem cells via modulation of Notch signaling [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 19.
- [89] WANG J, YU H, DONG W, et al. N⁶-methyladenosine-mediated up-regulation of FZD10 regulates liver cancer stem cells' properties and lenvatinib resistance through WNT/ β -catenin and hippo signaling pathways [J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(6): 990-1005.
- [90] ZHANG Q, DENG T, ZHANG H, et al. Adipocyte-derived exosomal MTTP suppresses ferroptosis and promotes chemoresistance in colorectal cancer [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(28): e2203357.
- [91] WEN Z, ORDUNO M, LIANG Z, et al. Optimization of vascularized intestinal organoid model [J]. *Adv Healthcare Mater*, 2024, 13(31): e2400977.
- [92] ZHOU L F, LIAO H Y, HAN Y, et al. The use of organoids in creating immune microenvironments and treating gynecological tumors [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 856.
- [93] XIANG Y, TANAKA Y, PATTERSON B, et al. Fusion of regionally specified hPSC-derived organoids models human brain development and interneuron migration [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21(3): 383-98,e7.
- [94] ANDERSEN J, REVAH O, MIURA Y, et al. Generation of functional human 3D cortico-motor assembloids [J]. *Cell*, 2020, 183(7): 1913-29,e26.
- [95] EIKEN M K, CHILDS C J, BRASTROM L K, et al. Nascent matrix deposition supports alveolar organoid formation from aggregates in synthetic hydrogels [J]. *Stem Cell Rep*, 2025, 20(1): 102376.
- [96] GJOREVSKI N, SACHS N, MANFRIN A, et al. Designer matrices for intestinal stem cell and organoid culture [J]. *Nature*, 2016, 539(7630): 560-4.
- [97] WANG H, LI X, YOU X, et al. Harnessing the power of artificial intelligence for human living organoid research [J]. *Bioact Mater*, 2024, 42: 140-64.
- [98] VERHEYEN C A, UZEL S G M, KURUM A, et al. Integrated data-driven modeling and experimental optimization of granular hydrogel matrices [J]. *Matter*, 2023, 6(3): 1015-36.