



姜宁, 复旦大学副教授, 博士研究生导师, 计算基因组学博士, 现任职于复旦大学生命科学院计算生物学系、复旦大学附属华山医院感染科、国家传染病医学中心。2005年于山东大学获得本科学位; 2006至2013年在英国伯明翰大学生命科学学院攻读研究生, 分别于2008年获硕士学位, 2013年获计算基因组学博士学位; 2013年5月回复旦大学任教。主要研究方向为基于二代和三代高通量测序组学大数据的信号处理, 数据分析和信息挖掘的方法学和应用研究, 通过整合基因组、转录组、表观基因组以及单细胞和空间转录组学等多维度的组学大数据和临床表型组数据信息, 围绕各类复杂性状表型和人类疾病表型解析其发生、发展中的遗传和表观遗传新机制, 并开发新的方法学和分析流程。自2014年起负责承担了国家自然科学基金青年项目、面上项目卫健委、教育部专项等课题共12项, 以课题负责人承担一项国家“十四五”重大研发计划项目, 以课题骨干参与一项国家科技部“973”项目, 两项国家“十三五”重大研发计划项目, 一项国家“十四五”重大研发计划项目; 以第一作者或通信作者在*Cell Dis*、*Dev Cell*、*PNAS*、*Nucleic Acids Res*、*Nat Commun*、*Leukemia*等国际顶级学术专业期刊发表SCI论文30余篇。

人工智能在类器官领域的机遇和应用进展

尤晓宇^{1, 2#} 林锴珺^{1, 2#} 孙申飞^{2, 3} 林鑫华^{1, 2, 3*} 姜宁^{1, 2*}

(¹复旦大学生命科学学院类器官中心, 上海 200433; ²粤港澳大湾区精准医学研究院(广州), 广州 511458;

³内蒙古大学生物医学研究院, 呼和浩特 010070)

摘要 类器官作为一种可以模拟人体器官结构与功能的三维体外模型, 其遗传背景、细胞组成和功能更接近人类器官, 因此, 避免了动物模型(如小鼠、大鼠)因物种差异导致的药物代谢、毒性反应或疾病机制不匹配的问题, 近年来在疾病研究和个性化医疗中展现出巨大潜力。但其三维结构复杂、数据量庞大, 传统分析方法效率低、主观性强。近年来, 人工智能(artificial intelligence, AI)技术已广泛应用于基础研究、临床诊疗和药物开发等生物医学领域, 为类器官研究带来了全新的变革机遇。该文围绕AI在类器官构建优化、图像和结构识别、药物和治疗靶点筛选以及多模态数据融合解析等方面的应用展开综述, 强调其在提升研究效率、准确性和可重复性方面的优势。尽管仍面临数据标准化不足与模型可解释性有限等挑战, 但AI与类器官技术的融合正逐步成为推动生物医学研究智能化和精准医疗发展的关键路径。

关键词 类器官; 机器学习; 药物筛选; 多模态数据融合; 精准医疗

Opportunities and Application Progress of Artificial Intelligence in the Field of Organoid

收稿日期: 2025-06-14 接受日期: 2025-07-29

国家重点研发计划(批准号: 2022YFA0806200、2021YFC2501800)资助的课题

*共同第一作者

*通信作者。Tel: 021-31246712, E-mail: xlin@fudan.edu.cn; ningjiang@fudan.edu.cn

Received: June 14, 2025

Accepted: July 29, 2025

This work was supported by National Key Research and Development Program of China (Grant No.2022YFA0806200, 2021YFC2501800)

*These authors contributed equally to this work

*Corresponding authors. Tel: +86-21-31246712, E-mail: xlin@fudan.edu.cn; ningjiang@fudan.edu.cn

YOU Xiaoyu^{1,2#}, LIN Kaijun^{1,2#}, SUN Shenfei^{2,3}, LIN Xinhua^{1,2,3*}, JIANG Ning^{1,2*}

⁽¹⁾Center for Organoid Research, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China;

⁽²⁾Greater Bay Area Institute of Precision Medicine (Guangzhou), Guangzhou 511458, China;

⁽³⁾Institutes of Biomedical Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010070, China)

Abstract Organoids, as three-dimensional *in vitro* models that mimic the structural and functional characteristics of human organs, have shown great potential in disease research and personalized medicine. However, their inherent structural complexity and large data volume pose challenges for traditional analysis methods, which are often inefficient, subjective, and labor-intensive. In recent years, AI (artificial intelligence) technologies have been widely applied across biomedical domains, including basic research, clinical diagnostics, and drug development, offering transformative opportunities for organoid-based studies. This review summarizes the current applications of AI in optimizing organoid construction, image analysis, drug screening, and multi-omics data integration, highlighting its advantages in improving research efficiency, accuracy, and reproducibility. Despite challenges such as the lack of data standardization and limited model interpretability, the integration of AI and organoid technologies is emerging as a critical pathway toward intelligent biomedical research and the advancement of precision medicine.

Keywords organoids; artificial intelligence; drug screening; multi-omics integration; precision medicine

2009年, SATO等^[1]使用来自小鼠肠道的成体干细胞培育出首个肠道类器官,开创了类器官研究和应用新时代。近年来,类器官在生物医学研究中取得了显著进展。类器官是一种通过干细胞自组织形成的三维微型结构,能够在体外重现原生组织的组织学特征和功能,成为疾病建模、药物和治疗靶点筛选和个性化医疗等领域的重要工具。与传统的二维细胞培养体系相比,类器官能更好地模拟器官的复杂微环境,为研究者提供更准确、更具生理相关性的实验模型。同时,因其遗传背景、细胞组成和功能更接近人类器官,类器官避免了动物模型(如小鼠、大鼠)因物种差异导致的药物代谢、免疫微环境、毒性反应以及疾病机制不匹配的诸多问题。因此,类器官在癌症研究、干细胞学、药物开发及再生医学等多个领域展现出了巨大潜力。然而,类器官的研究和应用面临许多挑战。首先,由于类器官的三维结构复杂且具有高度异质性,其形态学特征的准确识别和分类仍然依赖于人工观察,效率低、主观性强、且易受经验限制。其次,随着技术的进步,类器官研究生成的大量数据(如图像、组学数据等)使得信息的处理和分析变得更加复杂,传统的统计学方法在大规模数据的处理上存在效率和准确度的不足。因此,如何高效、客观地处理这些数据,成为推动类器官研究发展的关键。人工智能,尤其是深度学习等先进算法,近年来在生物医学领域取得了显

著成就。其通过自动化的特征提取和数据分析,能够大幅提高数据处理的效率与精度,减少人工干预。将人工智能引入类器官研究,不仅能解决传统分析方法的局限性,还能为类器官在疾病建模、药物筛选等应用中提供更加准确和高效的支持。因此,人工智能在类器官研究中的应用,已经成为生物医学领域的一个重要方向。通过人工智能的引入,类器官研究有望突破现有瓶颈,推动其向临床转化和精准治疗的应用进程。本文旨在综述人工智能技术和类器官技术的结合的应用前景,探讨其优势和局限性。

1 人工智能技术概述及在生物医学领域的应用

人工智能技术是以机器学习(machine learning, ML)、深度学习(deep learning, DL)、自然语言处理(natural language processing, NLP)和计算机视觉(computer vision, CV)为核心的技术体系,通过模拟人类认知过程实现数据驱动决策。在生物医学领域,人工智能技术已渗透至基础研究、临床诊疗和药物开发全链条,其核心价值在于从复杂数据中挖掘隐藏规律,加速基础研究与转化应用^[2]。

人工智能技术在生物医学影像方向展现出巨大的应用前景。深度学习中的卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)在医学影像分析中

具有卓越性能,源于其层次化特征提取、空间信息保留和端到端优化能力,适配医学图像的高复杂度与小样本特性,MCKINNEY等^[3]开发的乳腺癌筛查系统通过分析乳腺X线影像,人工智能模型检测结果的假阳性率比典型放射科医生低5.7%(美国)和1.2%(英国),假阴性率比典型放射科医生低9.4%(美国)和2.7%(英国)。而生成对抗网络(generative adversarial network, GAN)则被用于合成高分辨率病理切片,解决罕见病样本不足的难题,胰腺导管腺癌肿瘤的密度小于等于周围的胰腺组织,导致其肿瘤区域与正常胰腺实质区难以分开,SHI等^[4]开发了基于GAN工具的3D GANUnet架构,此方法能够改善胰腺导管癌肿瘤和胰腺组织的形状和纹理学习,生成较为逼真的肿瘤和组织的3D CT图像,并基于合成的图像数据训练3D CNN模型来预测3D肿瘤斑块,评估了方法的有效性。

在基因组学与精准医疗领域,通过整合组学数据进行疾病风险预测的人工智能算法开始崭露头角。例如,ZHOU等^[5]开发了ExPecto算法其中ExPecto框架主要采用了深度卷积神经网络来处理DNA序列数据。该网络由多个卷积层、池化层和全连接层组成,能够自动从原始DNA序列中提取特征。此外,ExPecto还结合了空间特征转换模块和线性模型,从而实现了208个组织和细胞类型的基因表达预测和疾病风险评估。DENG等^[6]采集53 026名个体的血浆蛋白质组数据、疾病和表型相关特征,利用光梯度提升机(light gradient boosting machine, LightGBM)算法构建基于蛋白质组的疾病预测模型和诊断模型,在183种疾病中的AUC值超过0.80,明显优于基于人口统计学的模型,为生物标志物的筛选和临床应用提供了重要的科学依据。

人工智能技术能够加速药物研发。DeepMind的AlphaFold2通过注意力机制在预测蛋白质三维结构方面取得了突破^[7]。AlphaFold2最核心的技术是它依赖的Transformer神经网络的模型。这个模型最初是为自然语言处理设计的,能够识别序列中词语之间的关系。AlphaFold2巧妙地将这一技术应用到了氨基酸序列上,利用Transformer通过多层自注意力网络捕捉氨基酸之间的相互关系,生成了氨基酸间的依赖图。具体来说,AlphaFold2将氨基酸序列、二级结构信息(如预测的二级结构和氨基酸的临近关系)以及序列对齐(multiple sequence alignment,

MSA)作为输入,再经过Transformer模型的处理。模型通过计算每个氨基酸与序列中其他氨基酸的注意力权重,来识别它们之间的关系。每个氨基酸与其他氨基酸的相关性是通过查询、键值和注意力分数进行衡量的,从而生成一个注意力矩阵。模型会动态调整这些关系,捕捉到氨基酸之间的长程依赖关系,即使它们在序列上相隔较远。通过这种方式,AlphaFold2能够识别氨基酸之间可能的相互作用,如物理接触或化学亲和力等。基于这些捕捉到的关系,模型生成蛋白质的三维结构,并在此基础上,结合物理和几何约束对结构进行优化。经过多次迭代和优化,AlphaFold2能够准确预测蛋白质的三维结构,并通过与真实数据的对比进一步提升预测精度。至今,AlphaFold2已公开超过2亿种蛋白质的结构,为药物设计和靶点发现提供了极大的帮助;而生成式人工智能如英矽智能的Chemistry42平台,集成了超过40种生成模型,包括生成式对抗网络、自编码器、基于流的模型和进化算法等。利用强化学习设计新型小分子化合物,可以完成从靶点识别到先导化合物合成的全过程,其开发的抗纤维化药物ISM001-055已进入II期临床试验阶段^[8-9]。

临床诊疗中,人工智能技术正重塑决策流程。RAJPURKAR等^[10]开发的CheXNeXt系统通过分析胸部X光片,可同时检测肺炎、气胸等14种疾病,该算法基于CNN的DenseNet架构使用网络集群对训练集进行预测,进而识别每种疾病,诊断速度较放射科医生相当;在手术领域,人工智能技术已布局手术过程中的多个模块,临床风险预测模块如POTTER(predictive optimal trees in emergency surgery risk)^[11],与传统的逻辑回归模型不同,POTTER采用了一种称为“最优分类树”(optimal classification trees, OCT)的机器学习方法构建决策树模型。OCT能够捕捉变量之间的非线性交互作用,而无需依赖于变量之间的线性假设。该方法采用递归算法,依次筛选最能区分患者风险水平的关键变量,生成一棵决策树,使得每个节点代表一个基于患者特征的决策点,从而实现个性化的风险评估。该方法已在紧急手术中显示出比外科医生直觉更高的预测准确性。此外,人工智能技术在流行病预测中展现独特优势:2021年为优化希腊边境的COVID-19检测策略,BASTANI等^[12]提出了一种基于强化学习的框架Eva,根据实时数据和反馈,动态调整检测策略,以最

大化识别无症状感染者的数量。通过持续学习和优化, Eva系统能够在复杂和动态的环境中作出有效的决策。

2 人工智能在类器官研究中的应用

人工智能技术,尤其是机器学习与深度学习,在生物医学领域的快速发展,也为类器官研究的标准化、自动化及多模态数据解析提供了全新契机。图1展示了人工智能技术在类器官研究中的多层次应用路径,在类器官构建层面,机器学习算法可根据大量实验数据进行条件优化、模式识别及培养方案推荐;在图像处理方面,深度学习模型实现了三维图像的自动识别与动态追踪,突破了传统手工分析的效率与精度瓶颈;在药物筛选过程中,人工智能技术通过表型识别、药效预测与协同药物组合分析,为个体化治疗提供了精准方案;而在多模态数据整合中,人工智能技术推动了组学、影像与临床信息的深度融合,为肿瘤等复杂疾病的精准诊断与治疗开辟了新路径。下文以这四个人工智能和类器官深度融合的方向进行展开。

2.1 人工智能协助类器官构建策略的优化

类器官的构建策略是指创建类器官的方法和技术。目前类器官培养条件缺乏统一标准,不同实验室使用的干细胞来源、培养基、三维培养条件、生物化学和物理信号调控不同,会影响体外类器官模型的细胞特性(如细胞活性、增殖、迁移和分化能力等)导致数据异质性。传统的培养模式依赖人工经验、可重复性低、效率低,需要反复实验摸索最优方案。而人工智能可以依靠其高效特性帮助优化类器官构建策略。机器学习是指一种通过分析数据并从中学习,自动优化和改进算法,以帮助计算机从历史数据中识别模式,并预测或决策。在体外类器官的构建过程中,机器学习算法可以对大量类器官细胞范式进行学习(包括细胞类型、促生长因子、基质凝胶和细胞对化学/物理刺激的反应等),并将生物信号转变为可识别的数字信号(如高分辨率成像、定量测量、传感器信号等)作为输出反馈,算法进一步优化和改进,这些输出可作为类器官构建策略优化的指标。例如,回归分析主要用于预测连续变量。细胞增殖速率在类器官培养中的变化可以通

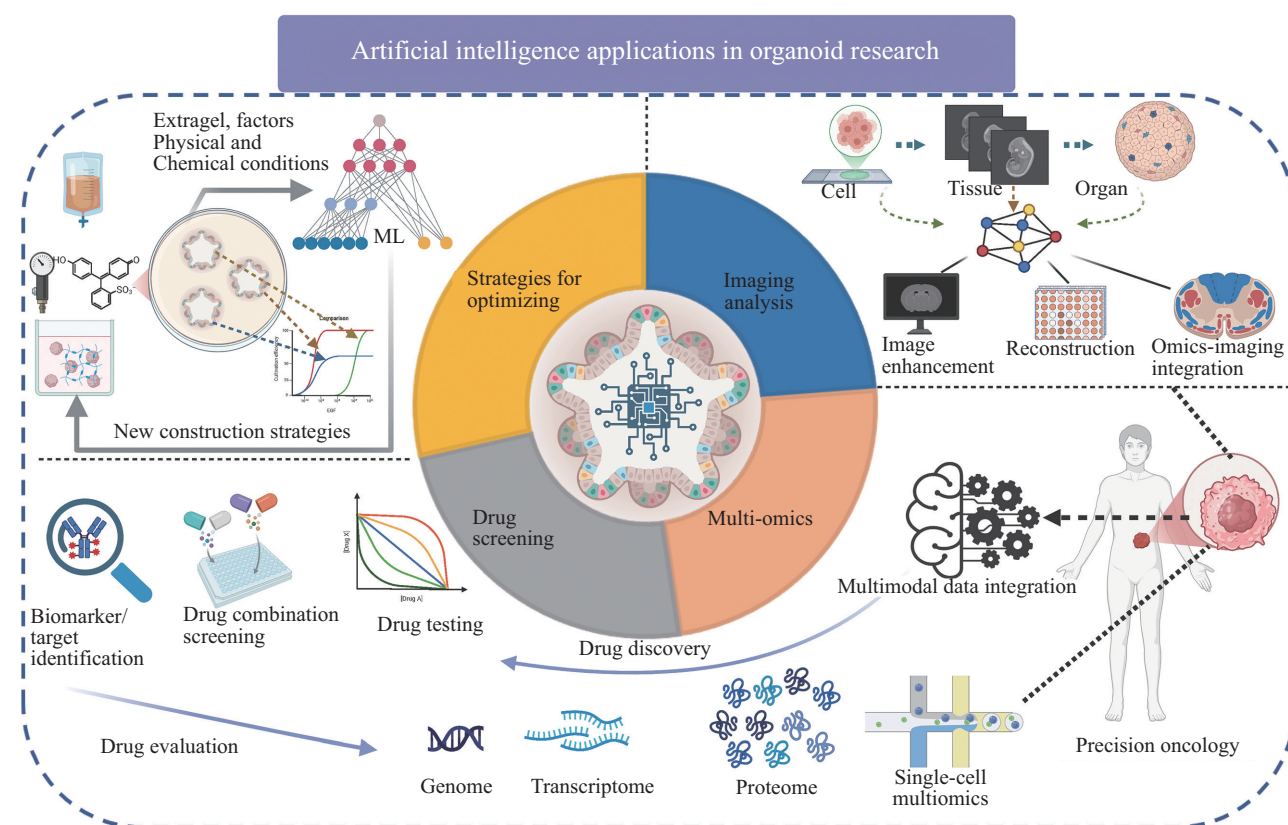


图1 人工智能技术在类器官研究中的应用(图由<https://www.biorender.com/>绘制,已获得授权)

Fig.1 Applications of artificial intelligence in organoid research (created with BioRender.com, used with permission)

过回归算法来建模和预测。通过收集不同实验条件下(如不同生长因子、基质凝胶浓度等)的实验数据,回归模型(如线性回归、支持向量回归SVR等)可以帮助识别影响细胞增殖的关键因素,并预测在未测试条件下的增殖速率。分类算法可以用于识别和分类不同类型的细胞在类器官培养中的分布情况。传统的培养方法通常依赖显微镜观察标记不同的细胞类型,而机器学习(如决策树、随机森林或神经网络)则可以自动分析细胞图像和其他特征数据,快速且精确地进行细胞分类。聚类算法可以帮助发现细胞群体的潜在行为模式,这对于类器官的构建至关重要。例如,细胞在三维培养条件下的相互作用、集群行为、迁移模式等,可以通过聚类分析进行自动识别,从而理解不同条件下细胞的集群和分化趋势。强化学习(reinforcement learning, RL)是一种通过与环境交互优化决策策略的算法。在类器官的培养过程中,强化学习可以通过不断优化实验条件(如生长因子浓度、温度、pH值等)来实现动态调节。例如,可以通过奖励机制来引导机器学习模型在不同的培养条件下选择最优策略,从而不断提升细胞增殖或分化效率。通过这些机器学习方法来推动数据驱动的模型和规则设计,使其具有通用性,也可推动类器官培养建立标准化程序。

不同组织类型类器官的内在性质和培养条件具有显著差异,对于影响其性状的生理特性的探索,可以通过改变生理特性来提高类器官培养的效率。KOWALCZEWSKI等^[13]结合微图案化技术和机器学习,创建了一个包含7种几何设计的心脏类器官库,利用多种机器学习算法(如t-SNE、UMAP、TriMAP和PaCMAP)对类器官进行功能异质性分析。研究者基于10种心脏功能变量,利用随机森林和梯度提升模型进行分类,识别出哪些生理特征对预测几何形状最关键,并强调钙瞬时上升时间在根据几何图案和聚类结果区分类器官的关键作用,旨在降低其异质性。作者发现,聚焦提升钙上升时间(最佳的 Ca^{2+} 起跳)和收缩速度可以提高心脏类器官的生长效率,与直径为600 μm 的圆形相比,长宽比1:4的矩形器官在肌丝对齐(sarcomere alignment)和钙处理效率上更好。细胞培养条件的筛选面临周期长、重复性高等问题,而人工智能利用其算法的精度和高效性,可以通过重复候选方案、执行、验证、预测来寻找最佳方案。例如,KANDA等^[14]开发了一套自动化AI系统,

利用贝叶斯优化算法(bayesian optimization),在超过2亿种可能的参数组合中搜索最优方案用于优化iPSC-RPE细胞的分化,并在转录水平、蛋白水平和形态学评估上达到了临床应用标准。

类器官作为体外模拟人体器官功能的微型三维模型,其构建高度依赖基质凝胶(Matrix gel)提供的生理相关微环境,影响其自组织和功能表现^[15-17]。目前主流基质材料如Matrigel和脱细胞外基质(decellularized extracellular matrix, dECM)虽具备良好的生物相容性,但其天然来源导致的异质性、批次差异及未明确蛋白质组分严重制约了类器官的可控性和重复性^[18]。传统合成水凝胶(如PEG、PLGA、聚丙烯酰胺)虽能规避动物源性风险,但其设计面临两大科学瓶颈:一是天然基质成分复杂,涉及动态变化的力学特性(硬度、弹性)、生物信号(生长因子、细胞黏附位点)及化学梯度;二是器官发育与疾病进程中基质微环境具有时空动态性,传统实验方法难以捕捉多维耦合关系^[19]。机器学习成为了类器官水凝胶设计中的强大工具。人工智能技术通过整合高通量数据挖掘、多尺度建模和自主优化算法,为基质凝胶的理性设计提供了新范式。机器学习算法可以通过分析大量实验数据,识别水凝胶设计中的规律和潜在模式,从而优化其化学组成、交联方式、物理性质等。这不仅可以提高水凝胶的可控性和重复性,还能解决传统实验方法中存在的问题。例如,VERHEYEN等^[20]采用嵌套交叉验证与多指标评估策略,优化海藻酸盐水凝胶的形态流变学特性,实现可注射生物模块的精准定制。该方法通过迭代反馈机制,将实验数据实时纳入模型训练,显著降低试错成本。LI等^[21]基于2 000余种多肽的定量构效关系(quantitative structure-property relationship, QSPR),利用随机森林与梯度提升算法解析多肽序列对自组装行为的影响规律,发现纳米纤维直径与交联度是调控水凝胶硬度的关键参数。此类研究揭示了人工智能在挖掘复杂化学空间中的独特优势。

另外,理解基质凝胶的空间结构对于优化类器官的构建策略至关重要。这一结构的三维排列直接影响类器官的成功生长与发育,因为它关系到细胞的增殖、分化和迁移等行为。机器学习算法可以在类器官基质胶材料的图像数据上进行训练,识别其

基质材料的孔隙率、纤维排列和直径,学习其材料的内在模式。可以对新的水凝胶材料进一步进行形态学分析,将其应用于类器官培养,形成反馈,进而提升类器官基质胶的材料优化,进一步提高类器官培养模式^[15]。例如,卷积神经网络作为一种强大的图像处理工具,能够有效分析基质凝胶的三维成像数据,识别不同的空间排列结构,并预测这些排列对细胞行为的潜在影响。此外,机器学习还可以使空间结构识别实现自动化,有利于提高鉴定效率。与传统实验方法相比,机器学习在基质凝胶空间结构鉴定中表现出更高的精准度与显著降低的时间复杂度。传统方法多依赖人工进行图像分割与结构测量,如扫描电镜下的孔径定量或荧光显微成像后手工标注,这不仅费时费力,且在多批次样本间容易出现主观偏差,难以实现标准化与高通量分析。而以卷积神经网络为代表的深度学习模型可在接受少量人工标注后自动完成大规模三维图像的特征提取、结构识别与定量分析,其识别精度远超人工操作。更重要的是,基于GPU加速的图像识别模型能够在几秒至几分钟内完成上百张图像的空间结构提取,相比传统方法所需的数小时乃至数天,大幅提升了实验效率。此外,机器学习还能将识别结果直接作为后续水凝胶性能预测与优化设计的输入变量,形成闭环反馈机制,从而推动类器官培养材料的快速迭代与精准调控。

2.2 人工智能在类器官及器官芯片图像和结构形态识别中的应用

类器官与器官芯片(organoid-on-a-chips, LOs)作为新一代生物医学研究模型,其图像数据具有四大独特属性:多尺度(从纳米级基质纤维到毫米级器官结构)、动态性(实时发育追踪)、高维度(空间-时间-功能耦合信息)及多模态(光学/电镜/组学数据融合)。传统图像分析方法面临三重技术瓶颈:一是人工标注效率低下(单个类器官实验产生TB级数据);二是三维结构解析失真(常规切片法损失空间关联);三是动态过程捕捉困难(如干细胞分化的非线性轨迹)。通过人工智能技术对这些图像数据进行解析,从纳米尺度材料设计到器官尺度功能验证,推动类器官研究从定性描述迈向定量系统建模,能够系统性地解释生命过程和运作机制。

类器官活体成像往往受限于光毒性问题,为避免对其生理功能产生干扰,成像过程中常采用低激

发功率和短时间曝光,从而导致图像分辨率下降、信噪比降低,影响后续图像分析的精度。因此,图像质量增强与重建对于数据的精准把握至关重要。针对这一问题,研究者开发了基于深度学习的超分辨率重建技术。例如,MCALÉER等^[22]提出双模型策略:利用基于U-Net的卷积神经网络和基于补丁的回归模型处理在低光照情况下采集的皮肤和视网膜类器官图像数据,通过数据训练,能够在多光子激发荧光成像中减少激发光的曝光量,同时保持或提升类器官图像质量,并且保持均方误差和结构相似性指数的性能优势。另一项研究通过无监督学习解决相位成像中的伪影问题:YANG等^[23]设计的类U-Net模型无需预训练即可修正小鼠肠道类器官的相位包裹伪影,其重建效果优于传统算法。这些技术突破不仅解决了成像硬件限制,还为长期动态监测提供了可能。当前图像增强技术仍依赖特定器官类型的训练数据,未来需开发通用性更强的跨器官模型,结合自监督学习减少对标注数据的依赖。

类器官图像分析的第一步是对类器官进行快速的识别和分割,以便于进一步提取关注部分。类器官的特征,如形状大小和细胞数目可以表明其生长与发育状态、内部结构可以描述器官内的组织分化情况,这些特征反映了类器官在发育过程中及其对环境变化所产生的响应。由于其结构的三维特征(包括形态大小和形状、功能生物标志物分布和动态时空信号分布)的复杂性,单一平面的数据图像识别很难完整描述,且目前主流的荧光追踪技术会改变其生理特性,类器官的三维结构与动态发育特性使传统分割方法难以适用。所以,如何高通量定量描述其三维结构特征?如何在不影响其表型的模式下对其进行高质量的大规模分析?费时费力且准确度较低的人工信息获取即将被基于自动化的算法所取代。GUPTA等^[24]总结了人工计数和深度学习参与的工作流程的应用。与传统的人工干预流程相比,深度学习方法可以自动识别图像特征,无需主观的人工设计和特征选择,便可以更快地进行图像细胞计数,以提高计数效率。为了提高类器官形态结构的识别,ABDUL等^[25]创建了D-CryptO系统,利用迁移学习对结肠类器官分类,可通过标注图像即可区分透明/不透明类器官(准确率98%)和球形和出芽形态,并发现出芽形态与Wnt信号通路激活的相关性。

可以通过类器官的实时变化进行空间和时间上的复杂生命过程的研究, MATTHEWS等^[26]开发的OrganoID利用源自U-NET的CNN网络从明场显微镜图像中逐像素检测类器官, 对其进行细胞计数和大小的追踪, 在包括胰腺、肺癌、结肠和腺样囊性癌类器官在内的多种图像上得到了验证。单个类器官计数准确率为95%, 单个类器官大小准确率为97%。另外, HE等^[27]使用了ResNet的卷积神经网络架构成功实现了类器官培养物动态变化的追踪。另外, 通过动态时空变化的评估, 可以更好地对细胞和组织行为模式进行预测。例如, KEGELES等^[28]使用视网膜类器官的固定时间的明场图像和荧光分析报告作为训练集, 并将四种神经网络(ResNet50v2、VGG19、Xception和DenseNet121)进行了比较。最终, 他们选择了ResNet50v2模型, 基于第5天的明场图像进行非侵入式预测, 成功预测了视网膜类器官的分化过程。测试集的结果表明, 在分化早期阶段, 卷积神经网络的预测准确度明显优于人工方法。这一结果证明, 神经网络可以在报告基因表达之前, 准确识别并预测视网膜类器官的分化状态。脑类器官是神经发育障碍建模的有用工具, 可再现小头畸形等脑容量改变。这往往比较主观并耗时耗力, 为了监测类器官的生长, 经常使用明视野显微镜图像并进行人工评估。为了解决这一问题, SABINE SCHRÖTER等^[29]对已有的利用经典的图像处理工具如CellProfiler、OrganoSeg或者基于深度学习算法的工具如MOrgAna^[30]进行比较, 完成了自动化分析器官的大小、生长和多样性, 提高了利用像素级的器官注释进行深入研究的效率。这些技术创新不仅解决了传统方法的空间失真问题, 更实现了从静态分析到动态追踪的跨越。

然而, 随着组学技术的发展, 尤其是3D测序技术和3D基因组^[31], 多组学和影像数据的融合方法不断被提出, 尤其是应用于脑部疾病^[32]。组学数据和成像数据的高维度和有限样本量导致了不相关和冗余特征掩盖了真实的样本分布问题, 并降低了融合模型的性能。基于深度学习的“组学-影像融合”特征提取方法与传统特征提取方法相比, 深度学习可以自动捕获语义和判别分层特征, 并帮助形成端到端的学习方式。组学-影像融合通常先进行组学-成像关联。例如, LI等^[33]通过深度学习模型研究了基因组学和成像之间的相关性, 并在基因组和图像水

平上对肺癌进行临床表征。SMEDLEY等^[34]应用预先训练的深度神经网络来识别胶质母细胞瘤患者的基因表达和MRI数据之间的映射。接着通过典型相关性分析、独立成分分析或非负矩阵分解提取关联特征, 进行后续任务。另外还可以直接融合, 与关联融合相比, 直接融合跳过关联分析, 在传统特征提取或基于深度学习的特征提取后立即融合特征。例如向量连接、多核学习、深度神经网络、贝叶斯决策和流形正则化等^[35]。对于类器官来说, 影像组学和其他组学研究对类器官的描述在尺度上具有互补性。影像组学提供了类器官宏观尺度的形态结构信息, 而其他组学则提供了类器官微观尺度的分子信息。例如, LIU等^[36]利用基底干细胞衍生的嗅觉上皮类器官作为研究阿尔茨海默病的模型, 使用了多模态时空监测技术, 包括阻抗生物传感器和实时器官成像, 来研究器官组织的生长和发展, 以及阿尔茨海默病的发展过程, 为早期诊断和治疗提供线索。这些突破标志着类器官研究从单一模态分析迈向多维度系统建模的新阶段, 将来可以将组学-影像模型应用于以类器官为模型的研究中去, 充分发挥类器官和多模态的优势。

当前技术面临挑战: 器官培养与成像条件差异导致数据异质性, 需建立统一质控标准, 多数深度学习模型为“黑箱”, 需结合可视化工具与生物学知识验证特征重要性。类器官图像可能包含患者隐私信息, 需开发差分隐私与加密学习框架。这些挑战的解决将推动类器官技术结合人工智能技术从实验室走向临床的转化。

2.3 人工智能辅助的类器官及器官芯片药物筛选

2022年FDA发布Modernization Act 2.0, 取消了新药临床前进行动物试验的强制要求, 并推荐了以类器官技术为代表的非动物的检测手段。类器官与器官芯片技术的崛起, 这一变革不仅将为药物研发提供更精确、更高效的工具, 还有望大幅缩短药物研发周期并降低成本。而人工智能的引入则进一步提升了这一过程的效率和精准度。通过结合人工智能技术, 药物筛选过程能够实现实时监测和快速数据采集与分析, 从而及时反馈调整和优化筛选流程。这种结合不仅提高了筛选的效率和成功率, 还显著降低了实验成本和时间消耗, 为加速个体化治疗的进程提供了有力支持^[37]。

人工智能可以辅助监测药物对类器官的作用

过程,传统的药物效果评估方法,如基于ATP的活力检测和活体染料,存在显著的局限性:侵入式测定可能干扰类器官药物筛选过程,而细胞层面的检测往往需要跨细胞整合数据,无法有效反映类器官的异质性。相比之下,人工智能结合类器官图像能够实现非侵入性、量化、实时且快速地监测类器官对药物的反应。例如,MERGENTHALER等^[38]描述了一个全面的浅层学习框架,用于使用无监督数据驱动的特征学习对三维图像数据进行自动定量表型分析,研究了致密皮质神经元对抗凋亡蛋白的药理学抑制的表型反应以及致癌基因对人类乳腺腺泡类器官形态改变的影响。SPILLER等^[39]通过单个类器官的形态测量和纹理的图像信息,根据监督学习算法和表型将类器官存活分类,随后通过机器学习算法对扫描图像识别来构建分类器。开发了一个基于Shiny的网络工具Organoizer来处理数据并生成类器官存活图,并监测治疗期间特征的变化。通过测试,其监测类器官生命状态的能力与专家和DRAQ7染色的一致性分别为78%和61%。另外此模型还对类器官的药物反应进行了7天的动态追踪。MONZEL等^[40]开发了神经毒素诱导的帕金森病的脑类器官模型,使用共聚焦图像数据训练了一个随机森林分类模型,可以对用神经毒性化合物6-羟基多巴胺(6-OHDA)处理的脑器官进行基于图像的详细细胞分析和毒性预测,体现了监督学习算法在药物神经毒性预测方面的潜力。ZHANG等^[41]基于光学相干层析成像结合神经网络分析建立了类器官形态学综合指标分析模型,可以量化类器官群在药物作用下的多维形态变化,为基于类器官进行药物筛选或药敏检测提供了高通量的方法。

药物筛选面临着实验重复性高、周期长等问题,类器官结合人工智能技术可以实现对药物反应检测和分析的个性化定制,可以在临床前和临床试验中识别靶点,并准确评估靶点的作用是否有效,进而提高效率,为临床个性化治疗提供方案。例如,ZHANG等^[42]创新性地利用匹配的结直肠癌肿瘤组织和患者衍生类器官的基因表达数据进行分析,他们采用了基于网络的生物标志物选择方法,通过WGCNA识别出与化疗反应密切相关的基因模块和枢纽基因,将随机森林和岭回归两种机器学习方法结合起来,形成了一种集成药物反应预测模型,用于计算每个患者的药物抵抗评分,并证实了模型在

不同患者群体中预测化疗反应的准确性和可靠性。KONG等^[43]使用了线性回归、岭回归和支持向量回归的机器学习方法在Scikit-learn进行模型训练,使用来自三维类器官培养模型的药物基因组学数据来识别可靠的药物反应标志物。识别的生物标志物准确预测了114名接受5-氟尿嘧啶治疗的结直肠癌患者和77名接受顺铂治疗的膀胱癌患者的药物反应。并且在外部转录组数据集进一步进行了验证。这种结合了基因模块和基于网络的机器学习方法,在使用类器官为模型的药物基因组数据预测癌症患者药物反应的研究中具有极大价值,此类方法可以实现药物反应预测的个性化和高效化。在另一个案例中,基于网络的选择确定了PRKAB1激动剂作为肠道屏障治疗的首选靶点,能够有效保护黏膜稳态并恢复结肠类器官的泄漏屏障^[44]。人工智能还可以进行协同药物组合的预测。目前多层前馈网络、图神经网络、可见神经网络和Transformer架构均有应用^[45]。例如,WANG等^[46]提出了DeepDDS,应用图卷积网络和图注意力网络提取药物隐特征向量,使用前馈神经网络整合细胞系基因组信息,用于协同药物组合的预测。另外,ZHANG等^[47]开发了AuDNNsynergy模型,利用3个自编码器来将基因表达、拷贝数变异和遗传突变的组学高维数据压缩为更具代表性的低维嵌入,再将单个药物的理化属性和来自编码器的肿瘤细胞数据嵌入深度神经网络,以预测药物组合在特定癌细胞系上的协同评分。ESMAIL等^[48]利用干细胞衍生的脑类器官建立异染性脑白质营养不良模型,开发了一个基于循环神经网络、认知图、支持向量机和进化系统的深度机器学习系统,模拟了861种单药和双药组合对类器官的作用,进行了药物靶点的发现和评估。

大规模的肿瘤类器官生物样本库的建立为筛选抗癌药物提供了强大平台,结合人工智能技术可以高效地发现疾病和表型关系,提高药物筛选效率。PENG等^[49]自主研发了一款新型的个体化脑肿瘤类器官模型,建立了326例脑肿瘤类器官库,该库涵盖了48种脑部肿瘤类型,包括各类原发良性/恶性成人肿瘤、儿童肿瘤及脑转移瘤等,利用IPTO模型预测胶质母细胞瘤患者对标准化疗药物替莫唑胺的反应,结果表明了IPTO模型明显优于临床上常用的指标MGMT甲基化,可以精准预测病人对化疗的反应。这些表明大规模的类器官生物样本库的建立有助于

个性化药物的筛选, 另外, 迫切需要改进临床前筛选策略来推动药物研发。

人工智能技术具有构建复杂的计算机辅助药物筛选范式的能力, 能够快速筛选和设计化合物, 增强具有治疗潜力的分子的富集, 从而减少药物发现过程中的时间和成本^[50-52]。RAMZY等^[53]通过结合患者来源的类器官效力测试和基于结果的数学模型(二阶线性回归和自适应LASSO算法), 为结直肠癌患者设计了个性化治疗方案。四种低剂量组合可以抑制高达88%的细胞活力, 显著优于FOLFOXIRI的临床剂量。

人工智能和类器官的结合有助于快速地识别疾病相关的靶点、预测药物反应和潜在途径, 为药物筛选提供参考, 同时提升药物审批和开发效率。但值得注意的是, 类器官生物样本库的建立尚未标准化, 不同标准的生物样本库可能对模型的稳定性和药物靶点预测的准确性带来挑战。

2.4 人工智能在肿瘤类器官多模态数据分析及精准医疗中的应用

人工智能在肿瘤多模态数据中已广泛应用, 包括早期癌症检测和筛查、癌症分类、癌症诊断、预后预测和治疗反应预测^[54]。例如, OSIPOV等^[55]通过对74名胰腺导管腺癌患者的肿瘤组织样本进行特征获取, 包括DNA测序、全转录组RNA测序、组织和血浆蛋白组学、脂质组学以及临床病理和共病症等, 通过七种机器学习建模策略开发简约的胰腺导管腺癌多组学预测模型, 并发现血浆蛋白是胰腺导管腺癌中生存期预测的高度预测性分析物。最值得注意的是, 在四个独立的数据集上验证该方法证实了其在预测生存期方面的价值, 并揭示了其优于CA19-9, 这种方法有可能对未来开发生物标志物的方式产生重大影响, 为肿瘤精准医学提供了潜在视角。类器官能够在体外三维培养条件下, 较为精确地重现肿瘤在体内的微观结构和生长过程, 并保留原肿瘤的组织病理及分子特征。这一特性使类器官成为研究肿瘤生物学行为的理想模型, 有助于深入探讨肿瘤的发生与发展机制。通过与免疫细胞共培养、血管化和微流控技术的结合, 类器官模型可以更真实地模拟肿瘤微环境, 成为研究肿瘤与微环境相互作用的重要工具, 可以用于揭示肿瘤耐药机制和发现新的治疗靶点。以类器官为模型的肿瘤多模态研究近年来逐步开展, MILLER等^[56]利用85种不同胶质

瘤的scRNA-seq数据来确定髓系细胞类型的4种主要免疫调节程序。然后, 整合谱系追踪、空间转录组学、染色质可及性和类器官模型来发现这些程序的起源、分布和驱动因素。YANG等^[57]通过144名原发性肝癌患者的399个肿瘤类器官建立生物样本库, 进行了组织学、基因组学和转录组学的联合分析, 发现mutation/CAN-ITH越高的患者临床预后越差, 且同一患者不同位点肿瘤类器官存在药靶基因异质性, 随后通过LASSO回归模型整合组学特征共筛选出13个与仑伐替尼相关的药敏标记物, 并在验证队列中得到验证(AUC在0.8以上)。

随着医疗数据数字化的推进, 大量患者基因组学数据成为肿瘤精准医疗的宝贵资源。但现实中的患者数据复杂且多样, 传统预后预测模型仅依赖实验室数据和临床试验结果, 难以满足临床需求。JEE等^[58]从MSKCC(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)获取了24 950名患者的数据, 涵盖非小细胞肺癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌和胰腺癌。这些数据包括临床、基因组、影像学 and 病理学报告, 通过NLP技术解析和整合, 形成了名为MSK-CHORD的多模态数据集。他们发现了基于NLP特征的机器学习模型在总生存期预测方面表现更优, 且他们发现了一个新的转移预测因子SETD2, 该基因突变与接受免疫治疗的肺腺癌患者较低的转移潜力相关。另外, 自动化NLP注释的可行性和实用性也得到了验证。另外一项研究开发了名为LUCID的模型^[59], 包含了5 175名患者的综合数据集, 整合了包括肺部CT图像、患者自述症状、实验室检查结果和人口统计信息在内的多种数据模式, 这是一种新型的两阶段多模态集成模型, 利用定制设计的Transformer框架来分析四种不同的数据模式, 旨在以更高的准确性预测EGFR突变类型和患者生存时间, 与传统的单模态相比更具优越性能, 在单模态输入或模态缺失的情况下仍能保持稳健的性能。随着以类器官为模型的肿瘤研究开展, 类器官生成的多模态数据(组织病理学、放射学、基因组学和临床信息)具有高维度、非线性关联的特点, 但是不同模态的数据互补, 可以扩展信息内容, 超越任何单一模态。将互补的数据模态与新兴的多模态人工智能方法进行合成将推动肿瘤精准医学的发展。已有研究将类器官系统与人工智能技术结合, 尝试在多模态数据驱动下实现个体化诊断与治疗建议。例如,

ZHAO等^[60]利用乳腺癌类器官建立了基于形态表型的药物筛选平台, 基于深度神经网络(deep neural network, dNN)架构的图像分析类型的发展可对原始图像直接分析, 并提供了一种综合方法将图像特征提取(通常使用卷积层和池化层实现)与使用人工神经网络的分类任务相结合。研究通过结合经过预训练dNN模型的一般图像特征与 k -最近邻模型(k -NN), 绘制实验处理组与参考对照组的相似性图像, 成功在表观遗传药物筛选中发现了一些可以逆转EMT的小分子抑制剂。以此为乳腺癌提供新的治疗方法, 提高癌症细胞的化疗敏感性, 并克服癌细胞耐药。人工智能模型在类器官生成的多模态数据基础上, 已初步展现出在肿瘤精准医学中的巨大潜力, 尤其是在预测药物敏感性、转移趋势和个体化治疗响应等关键方向。

3 讨论与展望

尽管类器官技术和人工智能技术的结合带来了巨大的科研和临床应用潜力, 但其局限性仍不可忽视。比如, 类器官模型往往只能部分模拟真实器官的结构和功能, 相比于动物模型缺乏功能性的血管系统、神经网络和免疫细胞的互动。目前, 高质量的类器官构建是加快实验室研究到临床转化的关键。类器官建立的标准和质量控制尚无统一的标准, 不同实验室的标准不一往往会带来类器官的理化性质的差异, 直接影响了研究结果的可比性和可重复性。在未来, 可以借助强化学习、贝叶斯优化等算法, 自动探索最优培养条件, 提高构建效率并减少人为误差, 推动类器官制造迈向标准化与自动化。目前大部分研究倾向于处理高通量成像和分析以用于生物学研究, 对于类器官的培养更需要人工智能的辅助提高效率和准度。例如, 结合人工智能与微流控、生物传感器等芯片技术, 开发“智能培养平台”, 实现对温度、pH、营养浓度、机械拉伸等多参数的精准调控, 从而提升类器官的功能成熟度与稳定性。

类器官的数据较为难以获取, 数据的样本量和完善程度直接影响了人工智能这一数据驱动型模型的表现和准确性。人工智能技术虽然广泛应用于生物医学的各个领域, 但由于其结果难以掌握和验证, 输入与输出之间的关系难以解释, 模型参数也难以理解, 这种不确定性使其常被认为是“黑箱模型”。同时还需要考虑医学伦理和法律问题, 在人工智能

开发的过程中, 其透明度和可解释度尤其重要。数据的可解释性越高, 科学家对训练或决策过程中发生的内部机制的理解就越深刻。

大规模类器官数据存在高维、异质性、噪声和不完整性、非结构化格式以及高度不确定性等阻碍。单一模态的数据分析可能存在信息缺失、存在噪声等问题, 多模态数据的引入, 可以提供数据互补, 补充其他模态信息可以提高模型的鲁棒性和准确性。以类器官为模型的肿瘤的生物学研究往往需要大量的多模态数据, 多模态数据的获取、存储、标准化十分关键, 肿瘤学领域已逐步形成标准化数据平台(如TCGA、ICGC、cBioPortal、XENA), 统一了数据采集、存储与注释格式, 支撑起了大规模、多中心的人工智能模型训练。当前类器官领域缺乏统一的数据标准与公开数据库。肿瘤学的经验表明, 建立多模态类器官数据库(图像、组学、临床), 不仅能推动人工智能模型泛化, 还能促进类器官模型在不同疾病中的应用拓展和临床转化。

人工智能技术的发展提高了类器官研究的准确性, 应用于辅助类器官构建、图像处理、以类器官为模型的药物筛选和肿瘤多模态数据分析, 提高了科学研究的效率并提供了新的多维度数据处理范式。尽管目前存在不少阻碍, 但随着人工智能大模型的蓬勃发展和以人为主体的研究投入和理解, 人工智能会推动类器官研究, 加速类器官进一步向临床研究和医学应用转化。未来, 类器官有望在疾病研究、药物开发、再生医学和个性化肿瘤精准医疗等领域发挥更大的作用。

参考文献 (References)

- [1] 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.
- [2] ACOSTA J N, FALCONE G J, RAJPURKAR P, et al. Multimodal biomedical AI [J]. *Nat Med*, 2022, 28(9): 1773-84.
- [3] MCKINNEY S M, SIENIEK M, GODBOLE V, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening [J]. *Nature*, 2020, 577(7788): 89-94.
- [4] SHI Y, TANG H, BAINE M J, et al. 3DGAUnet: 3D generative adversarial networks with a 3D U-net based generator to achieve the accurate and effective synthesis of clinical tumor image data for pancreatic cancer [J]. *Cancers*, 2023, 15(23): 5496.
- [5] ZHOU J, THEESFELD C L, YAO K, et al. Deep learning sequence-based ab initio prediction of variant effects on expression and disease risk [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(8): 1171-9.
- [6] DENG Y T, YOU J, HE Y, et al. Atlas of the plasma proteome in

- health and disease in 53,026 adults [J]. *Cell*, 2025, 188(1): 253-71.e7.
- [7] JUMPER J, EVANS R, PRITZEL A, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold [J]. *Nature*, 2021, 596(7873): 583-9.
- [8] FU Y, DING X, ZHANG M, et al. Intestinal mucosal barrier repair and immune regulation with an AI-developed gut-restricted PHD inhibitor [J]. *Nat Biotechnol*, 2024, doi: 10.1038/s41587-024-02503-w. .
- [9] REN F, ALIPER A, CHEN J, et al. A small-molecule TNIK inhibitor targets fibrosis in preclinical and clinical models [J]. *Nat Biotechnol*, 2025, 43(1): 63-75.
- [10] RAJPURKAR P, IRVIN J, BALL R L, et al. Deep learning for chest radiograph diagnosis: a retrospective comparison of the CheXNeXt algorithm to practicing radiologists [J]. *PLoS Med*, 2018, 15(11): e1002686.
- [11] VARGHESE C, HARRISON E M, O'GRADY G, et al. Artificial intelligence in surgery [J]. *Nat Med*, 2024, 30(5): 1257-68.
- [12] BASTANI H, DRAKOPOULOS K, GUPTA V, et al. Efficient and targeted COVID-19 border testing via reinforcement learning [J]. *Nature*, 2021, 599(7883): 108-13.
- [13] KOWALCZEWSKI A, SUN S, MAI N Y, et al. Design optimization of geometrically confined cardiac organoids enabled by machine learning techniques [J]. *Cell Rep Methods*, 2024, 4(6): 100798.
- [14] KANDA G N, TSUZUKI T, TERADA M, et al. Robotic search for optimal cell culture in regenerative medicine [J]. *eLife*, 2022, 11: e77007.
- [15] BAI L, WU Y, LI G, et al. AI-enabled organoids: construction, analysis, and application [J]. *Bioact Mater*, 2024, 31: 525-48.
- [16] CHEN K G, PARK K, SPENCE J R. Studying SARS-CoV-2 infectivity and therapeutic responses with complex organoids [J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(8): 822-33.
- [17] DI LULLO E, KRIEGSTEIN A R. The use of brain organoids to investigate neural development and disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(10): 573-84.
- [18] 覃馨园, 刘海涛, 甘忠桥, 等. 水凝胶材料在类器官研究中的应用进展[J]. *中国科学: 化学(QIN X Y, LIU H T, GAN Z Q, et al. Application of hydrogel materials for organoids [J]. Sci China Chem)*, 2024, 54(2): 182-95.
- [19] LIU H, WANG Y, CUI K, et al. Advances in hydrogels in organoids and organs-on-a-chip [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(50): e1902042.
- [20] 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.
- [21] LI F, HAN J, CAO T, et al. Design of self-assembly dipeptide hydrogels and machine learning via their chemical features [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(23): 11259-64.
- [22] MCALEER S, FAST A, XUE Y, et al. Deep learning-assisted multiphoton microscopy to reduce light exposure and expedite imaging in tissues with high and low light sensitivity [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2021, 10(12): 30.
- [23] YANG F, PHAM T A, BRANDENBERG N, et al. Robust phase unwrapping via deep image prior for quantitative phase imaging [J]. *IEEE Trans Image Process*, 2021, 30: 7025-37.
- [24] GUPTA A, HARRISON P J, WIESLANDER H, et al. Deep learning in image cytometry: a review [J]. *Cytom Part A*, 2019, 95(4): 366-80.
- [25] ABDUL L, XU J, SOTRA A, et al. D-CryptO: deep learning-based analysis of colon organoid morphology from brightfield images [J]. *Lab Chip*, 2022, 22(21): 4118-28.
- [26] MATTHEWS J M, SCHUSTER B, KASHAF S S, et al. Organoid: a versatile deep learning platform for tracking and analysis of single-organoid dynamics [J]. *PLoS Comput Biol*, 2022, 18(11): e1010584.
- [27] HE K, ZHANG X, REN S, et al. Deep residual learning for image recognition[C]//2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Las Vegas, NV, USA: IEEE, 2016: 770-8.
- [28] KEGELES E, NAUMOV A, KARPULEVICH E A, et al. Convolutional neural networks can predict retinal differentiation in retinal organoids [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 171.
- [29] SCHRÖTER J, DEININGER L, LUPSE B, et al. A large and diverse brain organoid dataset of 1,400 cross-laboratory images of 64 trackable brain organoids [J]. *Sci Data*, 2024, 11(1): 514.
- [30] GRITTI N, LIM J L, ANLAŞ K, et al. MOrgAna: accessible quantitative analysis of organoids with machine learning [J]. *Development*, 2021, 148(18): dev199611.
- [31] BRAXTON A M, KIEMEN A L, GRAHN M P, et al. 3D genomic mapping reveals multifocality of human pancreatic precancers [J]. *Nature*, 2024, 629(8012): 679-87.
- [32] YOON J H, LEE H, KWON D, et al. Integrative approach of omics and imaging data to discover new insights for understanding brain diseases [J]. *Brain Commun*, 2024, 6(4): fcae265.
- [33] LI S, HAN H, SUI D, et al. A novel radiogenomics framework for genomic and image feature correlation using deep learning[C]//2018 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM). Madrid, Spain: IEEE, 2018: 899-906.
- [34] SMEDLEY N F, HSU W. Using deep neural networks for radiogenomic analysis[C]//2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018). Washington, USA: IEEE, 2018: 1529-33.
- [35] HUANG W, TAN K, ZHANG Z, et al. A review of fusion methods for omics and imaging data [J]. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*, 2023, 20(1): 74-93.
- [36] LIU M, JIANG N, QIN C, et al. Multimodal spatiotemporal monitoring of basal stem cell-derived organoids reveals progression of olfactory dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Biosens Bioelectron*, 2024, 246: 115832.
- [37] WANG Y, JEON H. 3D cell cultures toward quantitative high-throughput drug screening [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(7): 569-81.
- [38] MERGENTHALER P, HARIHARAN S, PEMBERTON J M, et al. Rapid 3D phenotypic analysis of neurons and organoids using data-driven cell segmentation-free machine learning [J]. *PLoS Comput Biol*, 2021, 17(2): e1008630.
- [39] SPILLER E R, UNG N, KIM S, et al. Imaging-based machine learning analysis of patient-derived tumor organoid drug response [J]. *Front Onco*, 2021, 11: 771173.
- [40] MONZEL A S, HEMMER K, KAOMA T, et al. Machine learning-assisted neurotoxicity prediction in human midbrain organoids [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 75: 105-9.

- [41] ZHANG L, WANG L, YANG S, et al. Quantifying the drug response of patient-derived organoid clusters by aggregated morphological indicators with multi-parameters based on optical coherence tomography [J]. *Biomed Opt Express*, 2023, 14(4): 1703-17.
- [42] ZHANG W, WU C, HUANG H, et al. Enhancing chemotherapy response prediction via matched colorectal tumor-organoid gene expression analysis and network-based biomarker selection [J]. *Transl Oncol*, 2025, 52: 102238.
- [43] KONG J, LEE H, KIM D, et al. Network-based machine learning in colorectal and bladder organoid models predicts anti-cancer drug efficacy in patients [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5485.
- [44] SAHOO D, SWANSON L, SAYED I M, et al. Artificial intelligence guided discovery of a barrier-protective therapy in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4246.
- [45] 谭洪, 林圣庚, 熊毅. 人工智能赋能癌症协同药物组合预测的现状与挑战 [J]. *中国癌症杂志* (TAN H, LIN S G, XIONG Y. Current status and challenges of artificial intelligence-enabled prediction of synergistic cancer drug combinations [J]. *China Oncol*), 2024, 34(9): 807-13.
- [46] WANG J, LIU X, SHEN S, et al. DeepDDS: deep graph neural network with attention mechanism to predict synergistic drug combinations [J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(1): bbab390.
- [47] ZHANG T, ZHANG L, PAYNE P R O, et al. Synergistic drug combination prediction by integrating multiomics data in deep learning models [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2194: 223-38.
- [48] ESMAIL S, DANTER W R. Artificially induced pluripotent stem cell-derived whole-brain organoid for modelling the pathophysiology of metachromatic leukodystrophy and drug repurposing [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(4): 440.
- [49] 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.
- [50] WANG X, WU C, ZHANG S, et al. A novel deep learning segmentation model for organoid-based drug screening [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1080273.
- [51] ZHANG S, LI L, YU P, et al. A deep learning model for drug screening and evaluation in bladder cancer organoids [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1064548.
- [52] DEBEN C, DE LA HOZ E C, COMPTE M L, et al. OrBITS: label-free and time-lapse monitoring of patient derived organoids for advanced drug screening [J]. *Cell Oncol*, 2023, 46(2): 299-314.
- [53] RAMZY G M, NORKIN M, KOESSLER T, et al. Platform combining statistical modeling and patient-derived organoids to facilitate personalized treatment of colorectal carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 79.
- [54] HE X, LIU X, ZUO F, et al. Artificial intelligence-based multi-omics analysis fuels cancer precision medicine [J]. *Semin Cancer Biol*, 2023, 88: 187-200.
- [55] OSIPOV A, NIKOLIC O, GERTYCH A, et al. The molecular Twin artificial-intelligence platform integrates multi-omic data to predict outcomes for pancreatic adenocarcinoma patients [J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(2): 299-314.
- [56] MILLER T E, EL FARRAN C A, COUTURIER C P, et al. Programs, origins and immunomodulatory functions of myeloid cells in glioma [J]. *Nature*, 2025, 640(8060): 1072-82.
- [57] YANG H, CHENG J, ZHUANG H, et al. Pharmacogenomic profiling of intra-tumor heterogeneity using a large organoid biobank of liver cancer [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(4): 535-51, e8.
- [58] JEE J, FONG C, PICHOTTA K, et al. Automated real-world data integration improves cancer outcome prediction [J]. *Nature*, 2024, 636(8043): 728-36.
- [59] LU Y, LIU F, YU Y, et al. AI-enabled molecular phenotyping and prognostic predictions in lung cancer through multimodal clinical information integration [J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(7): 102216.
- [60] ZHAO N, POWELL R T, YUAN X, et al. Morphological screening of mesenchymal mammary tumor organoids to identify drugs that reverse epithelial-mesenchymal transition [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4262.