

• 类器官构建与应用 •



王韞芳, 清华大学临床医学院长聘副教授, 北京清华长庚医院临床转化科学中心主任, 肝胆院副院长。北京市卫生健康委员会高层次公共卫生技术领军人才, 北京市医院管理中心“登峰”人才, 北京市科技新星入选者, 军队优秀专业技术人才岗位津贴获得者, 军队高层次科技创新人才工程拔尖人才。长期从事干细胞与肝脏再生的基础与转化研究, 系统开展肝脏干细胞生物学、干细胞重编程、类器官及组织工程肝脏构建原理与应用等研究。主持20余项国家重点研发项目、国家自然科学基金、全军科技攻关等项目, 在*Cell Stem Cell*、*Hepatology*、*Cell Res*、*Stem Cells*等期刊共发表论文160余篇, 参与出版专/译著9部。研究成果被多个著名杂志引用, 研究内容收录在被誉为“干细胞教科书”的*Handbook of Stem Cells(Second Edition)*中。获授权专利60余项, 5项国际专利PCT申请, 在>100个国家获授权。获国家科技进步二等奖、“十一五”全军后勤重大科技成果、北京市科技进步一等奖等。

类器官研究的创新突破与转化应用: 技术、应用 与政策的多维视角

白卉^{1#} 陈子叶^{2#} 王铭铄¹ 罗天姿¹ 王韞芳^{1,2*}

(¹清华大学北京清华长庚医院临床转化科学中心, 北京 102218;

²清华大学临床医学院北京清华长庚医院肝脏研究中心, 北京 102218)

摘要 类器官技术通过高度模拟真实器官的结构与功能, 为发育生物学研究、疾病机制解析及药物筛选提供了革命性平台。近年来, 在干细胞生物学、生物医学工程与人工智能的交叉融合推动下, 类器官技术迎来重大突破; 在新药研发领域, 患者来源肿瘤类器官为肿瘤精准医疗提供了个体化预测工具, 肝脏和心脏类器官显著提升了药物安全性评价的准确性, 多器官芯片系统更是为药物代谢与毒性评估提供了全新解决方案。全球政策支持为技术发展注入强劲动力, FDA、EMA等监管机构积极推动类器官在新药审评中的应用, 中国“十四五”规划也将其列为生物医药重点发展技术。该文系统梳理了类器官技术的前沿进展、转化应用与政策演进, 重点探讨了其在药物研发范式革新中的关键作用, 并前瞻性分析了类器官标准化、规模化培养等发展瓶颈及广阔前景, 旨在为学术界和产业界提供全面的技术发展路线图。

关键词 类器官; 新药研发; 精准医疗; 监管科学; 标准化

收稿日期: 2025-06-13

接受日期: 2025-07-31

国家重点研发计划(批准号: 2022YFA1103400)资助的课题

[#]共同第一作者

*通信作者。Tel: 010-56118855, E-mail: wyfa02717@btch.edu.cn

Received: June 13, 2025

Accepted: July 31, 2025

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (Grant No.2022YFA1103400)

[#]These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-10-56118855, E-mail: wyfa02717@btch.edu.cn

Innovative Breakthroughs and Translational Applications in Organoid Research: a Multidimensional Perspective on Technology, Applications, and Policy

BAI Hui^{1#}, CHEN Ziyi^{2#}, WANG Mingshuo¹, LUO Tianzi¹, WANG Yunfang^{1,2*}

⁽¹⁾Clinical Translational Science Center, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China; ⁽²⁾Liver Research Center, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China)

Abstract Organoid technology, by faithfully recapitulating the structure and function of native organs, provides a revolutionary platform for developmental biology research, disease mechanism elucidation, and drug screening. Recent breakthroughs, driven by the convergence of stem cell biology, biomedical engineering, and artificial intelligence, have significantly advanced this field. In drug discovery, patient-derived tumor organoids serve as individualized predictive tools for precision oncology, while liver and heart organoids substantially enhance the accuracy of drug safety assessment. Multi-organ chip systems further offer novel integrated platforms for evaluating drug metabolism and toxicity. Global policy support has injected strong momentum into this technology, with regulatory agencies like the US FDA (Food and Drug Administration) and EMA (European Medicines Agency) actively promoting the adoption of organoids in drug evaluation. China's 14th Five-Year Plan also prioritizes organoids as a key biotechnology. This review systematically outlines cutting-edge advances, translational applications, and evolving regulatory landscapes of organoid technology. It highlights its pivotal role in reshaping drug development paradigms and provides a forward-looking analysis of critical challenges—particularly standardization and scalable cultivation—along with future prospects, aiming to deliver a comprehensive roadmap for academia and industry.

Keywords organoids; drug discovery; precision medicine; regulatory science; standardization

类器官, 作为利用干细胞或组织细胞在体外培育而成的三维(three-dimensional, 3D)微型器官模型, 正以前所未有的深度与广度重塑着生命科学研究和生物医药产业的面貌。其核心价值在于能够高度模拟真实器官的复杂结构与生理功能, 为深入探索发育生物学基本原理、人类疾病的复杂发病机制以及高效筛选潜在治疗药物, 提供了一个动态且高度仿真的研究平台。近年来, 在干细胞生物学、生物医学工程与人工智能的交叉融合与持续突破的强力驱动下, 类器官技术领域正经历着一场深刻的技术革命。单细胞测序技术的广泛应用使得我们能够以前所未有的精度解析类器官的细胞组成与异质性, 指导其构建过程使其更精准地模拟体内微环境; 先进的3D生物打印与微流控芯片技术赋能研究人员实现对类器官形态、空间结构及其所处微环境的精妙设计与动态调控; 而基因编辑技术与类器官平台的完美结合, 更是实现了对特定基因功能的快速、高

通量研究, 加速了对疾病遗传基础的解析和对潜在治疗靶点的验证。

特别值得注意的是, 类器官技术在新药研发领域正展现出强大的转化潜力与颠覆性价值, 逐步成为连接基础研究与临床应用的“关键桥梁”。利用患者来源类器官(patient-derived organoids, PDOs)进行药物敏感性测试, 能够为肿瘤精准医疗提供关键的个体化预测工具, 指导临床治疗方案的选择; 肝脏和心脏类器官在药物肝毒性、心脏毒性等关键安全性评价环节展现出比传统二维细胞模型或动物模型更高的预测准确性和临床相关性, 显著降低了药物研发后期因安全性问题失败的风险与成本; 此外, 复杂的多器官芯片系统通过整合多种类器官, 能够模拟药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程以及潜在的器官间毒性, 为评估药物整体安全性和有效性提供了更为系统、全面的平台。这些突破性应用正在深刻改变新药研发的范式, 推动其向更高效、更

精准、更经济的方向发展。

我们观察到,类器官技术的迅猛发展,离不开全球范围内日益增强的政策法规支持与国家级战略规划的强力牵引。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)通过发布行业指南草案,积极推动类器官数据在新药审评中的应用,为行业提供了明确的监管预期;欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)同样将先进治疗产品(advanced therapy medicinal products, ATMPs)的监管科学列为优先事项,其中类器官技术扮演着关键角色;中国则通过依托“十四五”生物经济发展规划等国家顶层设计文件,明确将类器官模型纳入生物医药前沿技术发展重点,并积极支持其标准化建设与临床转化研究。这些政策法规层面的积极行动,正逐步构建起支撑类器官技术从实验室走向产业化和临床应用的制度性基础,为整个领域的可持续发展注入了强大的制度动能。

本综述将系统性地从技术发展前沿、新药研发转化突破、全球政策法规演进以及未来面临的挑战与机遇等方面,深入剖析类器官领域的最新进展与核心议题。我们将聚焦于揭示驱动类器官模型在复杂性上实现跃升的关键技术创新;剖析其在革新药物发现、毒性评价及推动个体化精准治疗中的实际应用案例与巨大潜力;解读主要国家和地区在监管科学框架构建、伦理规范制定以及国家战略布局方面的最新动态及其深远影响;并前瞻性地探讨该领域在标准化、规模化、自动化以及模型复杂度提升等方面亟待突破的关键瓶颈,展望其在革新疾病建模与药物研发范式和未来再生医学应用中的广阔前景。通过多维视角的整合分析,旨在为学术界、产业界和政策制定者描绘一幅关于类器官技术现状与未来发展的清晰图景,共同推动这一革命性技术向更深层次发展。

1 类器官技术的发展和应用研究

1.1 鼠源类器官的构建与应用研究进展

鼠源类器官作为类器官技术发展的先驱模型,在揭示器官发育机制、优化培养体系及验证再生医学潜力方面发挥了不可替代的奠基性作用。早期突破性研究成功利用小鼠肠道Lgr5⁺成体干细胞在基质胶中构建出具有隐窝-绒毛结构的肠类器官,首次在体外重现了器官的自组织特性,揭示了成体干细胞依赖

Wnt/R-spondin信号轴维持稳态,确立了“干细胞-3D基质-生态位因子”的技术三角,标志着现代类器官时代的正式开启^[1]。随后胚胎干细胞三维分化体系的拓展进一步验证了类器官在模拟复杂器官发生中的普适性:小鼠胚胎干细胞通过自组装形成具有分层神经视网膜与色素上皮的视杯结构,其空间构型由形态发生素FGF/BMP(fibroblast growth factor/bone morphogenetic protein)梯度精确调控,相关发现为理解器官形态发生的分子调控机制提供了关键模型^[2]。这两项奠基性工作共同验证了类器官经成体干细胞直接建模和多能干细胞分化来源的双轨技术路线,为后续的研究奠定了理论根基。

此后的研究开始聚焦基于鼠源类器官实现复杂器官模拟,其中成体干细胞扩增策略的突破显著提升了多器官类器官的构建效率与功能性:基于Notch与FGF信号通路调控,小鼠胰腺前体细胞被诱导形成具有复杂腔室结构的类器官^[3];肝损伤模型中分离的Lgr5⁺胆管细胞在特定因子(如R-spondin1)支持下,可长期扩增并分化为具备代谢、分泌和解毒功能的肝细胞样结构,同时研究发现类器官共表达KRT19和肝细胞标志物,提示类器官保留胆管-肝细胞双向分化潜能^[4];JING等^[5]使用人源多能干细胞通过使用小分子化合物和重组蛋白调控BMP、FGF和Wnt通路,模拟体内内耳发育的时空信号变化生成内耳类器官,并证明其具有机械敏感性的毛细胞(hair cell, HC)及功能性神经突触,首次建立了从hPSCs到功能性内耳感觉结构的全流程体外分化体系,通过时序调控验证了内耳发育的信号网络协同作用。上述研究深化了对成体干细胞在特定微环境信号下定向分化和自组织机制的理解,显著提升了鼠源类器官的构建效率和功能性。

在器官发育及疾病机制解析方面,支气管肺泡干细胞三维共培养体系则阐明了肺泡分化新机制^[6]。基于小鼠食管类器官,研究人员首次系统表征了食管离子转运机制,揭示了CFTR抑制可触发酸碱转运体网络的功能代偿^[7];基于小鼠肠道类器官模型,研究人员发现衰老肠干细胞(intestinal stem cells, ISCs)持续性高表达MHC-II基因且细胞染色质可及性在炎症相关基因位点显著增加,阐明了细胞炎性衰老内在驱动机制^[8],衰老或营养过剩通过错误激活胰岛素受体通路导致ISC分化轨迹异常,营养感应信号通过调控内体成熟和SOX21A转录因子决定ISC分化方

向,为干预年龄相关肠道疾病提供新策略^[9];基于小鼠胃类器官证实肠道菌群衍生的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)通过激活GPCR43抑制胃主细胞增殖,揭示了微生物群维持胃黏膜稳态的新途径^[10];小鼠味蕾类器官揭示了昼夜节律门控细胞的更新能够调控味觉敏感性的时间依赖性变化^[11]。

在肿瘤研究中,小鼠肿瘤类器官模型证实靶向BATF2-RGS2轴可减少T细胞耗竭并恢复其在肺癌中的抗肿瘤免疫功能^[12];基于小鼠腹膜转移胃腺癌类器官模型揭示了达沙替尼在紫杉醇耐药胃腺癌亚型中的治疗潜力^[13];基于条件性致癌转基因小鼠来源的乳腺癌类器官证实HER2特异性CAR-NK细胞对HER2⁺乳腺癌细胞具有高度特异性的细胞毒性作用^[14];转基因工程小鼠肺腺癌模型构建的Kras突变小鼠肺腺癌类器官证实了DNA甲基转移酶抑制剂联合疗法的有效性^[15]。

此外,研究人员进一步聚焦到鼠源类器官在再生医学中的独特价值及应用边界探索。FRANCESCO等^[16]通过短暂过表达转录因子NKX2-1和PAX8,成功诱导小鼠胚胎干细胞定向分化为甲状腺滤泡细胞,这些细胞在促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)刺激下自组织形成具有三维滤泡结构的功能性甲状腺滤泡类器官,并展现出显著的碘化物代谢活性。将其移植至甲状腺功能缺失的小鼠体内后,研究人源发现其能够有效恢复血浆甲状腺激素水平并缓解临床症状。这一突破不仅填补了甲状腺形态发生研究领域长期缺乏高效干细胞模型的技术空白,同时证明了胚胎干细胞可分化为具有完整内分泌功能的甲状腺组织,为甲状腺发育机制研究和再生医学治疗甲状腺功能减退症提供了新的策略。DIAO等^[17]通过将成年鼠足垫真皮层来源的汗腺上皮细胞嵌入基质胶(Matrigel)中,获得了具有显著干细胞特性的类器官。这些汗腺类器官(sweat gland organoids, SGOs)展现出双向分化潜能:既可分化为汗腺细胞,也可在气液界面培养条件下形成复层表皮结构。移植实验证实将SGOs分别移植至小鼠背部伤口和汗腺损伤的爪垫能够有效再生表皮组织和功能性汗腺。该研究首次证明汗腺类器官具有汗腺和表皮双重再生潜力,为汗腺功能障碍治疗和皮肤损伤修复提供了新的细胞来源候选策略。此后通过优化类器官的培养条件,研究人员成功构建了包含肝细胞、胆管细胞与门管间充质细胞三种细胞

类型的小鼠肝类组织体,并精确肝脏门周区域的细胞组成和组织结构并形成功能性胆小管网络,为研究胆汁淤积性肝病的发病机制和纤维化过程提供了新的工具^[18]。基于小鼠耳蜗Lgr5⁺祖细胞来源的类器官模型揭示了静纤毛成熟和功能性HC发育的关键途径和细胞动力学,阐明了Shh激动剂在内耳再生中的潜在治疗价值^[19];应用褪黑素处理小鼠小肠类器官证实其与PGE2发挥协同作用,可增强YAP介导的肠上皮细胞再生促进肠道修复^[20]。这些系统性成果不仅深化了对器官发育与再生机制的理解,更为基于人源类器官的技术标准化和临床转化奠定了坚实的实验基础。

总体而言,鼠源类器官在疾病机制研究和治疗策略探索中展现出巨大潜力,为基于人源类器官的技术标准化和临床转化奠定了基础,其揭示的生物学规律和验证的技术框架是不可或缺的参照系,未来跨物种模型比较将有助于精准评估鼠源模型的预测价值,并推动人源化微环境整合以弥合种属差距。

1.2 人源类器官的构建与应用研究进展

人源类器官技术发展历程同样始于早期基于成体干细胞与多能干细胞的基础模型构建,经历复杂器官的仿生重建和机制解析以实现模型功能强化和临床转化应用的目标。2011年HANS团队^[21]从单个Lgr5⁺成人肠道干细胞生成肠道类器官,同年人类多能干细胞(human pluripotent stem cells, hPSCs)定向分化策略成功生成了具有完整隐窝-绒毛结构及多种功能细胞的小肠类器官,为人类肠道发育与疾病研究提供了标准化平台^[22];小分子化合物谱系重编程将人终末成熟的胃上皮细胞转化为内胚层祖细胞,实现了内胚层干细胞来源胰腺类器官及小肠类器官构建^[23];ANDERSSON-ROLF等^[24]从人胎儿胰腺组织中分离出一种可长期体外扩增并分化为全部三种胰腺细胞谱系的干细胞,构建了人胎胰腺类器官,为研究人类胰腺发育、疾病(如糖尿病)机制以及胰岛细胞移植等提供了有力的体外平台。在生殖医学领域,来自英国的研究团队通过单细胞分析技术,成功从孕妇羊水和胎儿气管液中分离出胎儿上皮干/祖细胞,并培养出具有多种组织特性的原代胎儿上皮类器官,为产前疾病建模、诊断和治疗提供了新的途径^[25]。

此后,复杂器官仿生构建迅速扩展至神经、内分泌、消化等多个器官系统。脑类器官精确模拟皮层

分层结构与外放射状胶质细胞分布,成为研究小头畸形等神经发育疾病的重要工具^[26];胰腺、胃脏和肾脏等领域类器官的建立揭示了关键发育机制^[27-30]:例如胰腺类器官阐明了转录因子调控胰腺导管细胞的双向分化潜能,胃脏类器官证实了胃腺体发育的Wnt信号依赖,肾脏类器官证实了肾小球自组织对药物毒性的敏感性,相关成果为糖尿病、胃癌和肾损伤研究提供了不可替代的病理模型。同期,基于胆管类器官成功建立胆汁酸转运模型并将其应用于遗传性疾病药物筛选^[31],子宫内膜类器官成功实现月经周期激素变化的动态模拟^[32]。此外,研究人员基于人类背根神经节的发育图谱揭示了不同发育阶段的细胞类型比例和基因表达模式存在显著差异,成功开发了一种从胚胎干细胞生成背根神经节类器官的方法,为探索背根神经节发育及相关疾病提供了实验平台^[33];表皮调节蛋白(epiregulin, EREG)策略优化培养的人类肠道类器官具有丰富的神经细胞、内皮细胞和平滑肌细胞,并在免疫缺陷小鼠体内移植展现出良好的成熟度^[34]。

与此同时,人源类器官技术的快速发展显著加速了病理机制的解析进程:基于小分子化合物双向调控Wnt通路进行定向心脏分化,研究人员培育出结构复杂且高度组织化的心脏类器官,其包含心肌层、心内膜样细胞层以及类似横隔的原基结构,成功再现心管形成前的心脏原基结构,并证实NKX2.5基因敲除心脏类器官表现出遗传性心脏缺陷的相关特征,为研究人类心脏早期发育提供了重要工具,也为先天性心脏病的机制探索和药物测试建立了新的体外研究平台^[35]。表皮类器官再现了体内表皮的多层细胞结构和不同结构的特征性基因表达并揭示了皮肤真菌感染的生物学机制^[36],肝脏类器官-星状细胞共培养体系成功模拟酒精性脂肪肝的氧化应激与纤维化进程^[37],在内分泌疾病领域,基于人下丘脑弓状核特异性类器官模型,研究人员建立了下丘脑发育缺陷与成年代谢疾病之间的直接联系,揭示了m⁶A修饰可通过调控特定神经元亚型的发生来影响成年期的体重和脂肪分布^[38]。

随着工程化策略创新和多学科技术的深度融合,人源类器官在生理功能仿真度和临床转化可行性上取得了巨大进展:例如TAKANORI等^[39]通过模拟肝脏器官发生过程中的关键相互作用,将定向分化的肝系细胞与内皮细胞、间充质细胞共培养,成功在体外自组织形成肝脏芽结构(iPSC-derived liver

buds, iPSC-LBs)。该结构在基因表达和免疫表型上与体内肝芽高度相似。移植后48小时内,iPSC-LBs中的人源血管系统与宿主血管高效连接并功能化,同时刺激移植组织成熟为类成人肝脏结构;LEE等^[40]通过分步调控TGF β 和FGF信号通路,诱导颅上皮细胞和神经嵴细胞最终形成了具有多层结构的皮肤类器官,并形成了由感觉神经元、施万细胞和梅克尔细胞组成的触觉神经回路,高度模拟了人类皮肤的生理功能。皮肤类器官移植到裸鼠体表后,能够形成平面化的、带有毛发的功能性皮肤。这一突破性成果首次在体外实现了近乎完整皮肤结构的自组装,包括附属器官和神经网络的协同发育^[40]。王韞芳团队^[41]开发了一种基于脱细胞支架的人类肝脏类器官新技术。该技术通过模拟肝脏微环境,使类器官在长期培养中稳定维持代谢活性与药物代谢功能,并支持药物肝毒性的多参数评价,为肝脏再生医学及疾病机制研究提供了新方向;同时,团队基于肝脏类器官平台进一步证实可直接指导抗抑郁药物度洛西汀(duloxetine, DLX)的结构优化——人工合成新型化合物替代潜在毒性基团显著降低肝毒性,据此设计的新化合物阿姆西汀已进入II期临床试验,其临床前安全性数据与类器官预测结果高度一致^[42]。此外胆管类器官移植被证实可修复人体损伤肝脏^[43];基于hPSCs开发的世界首个具备分区结构和功能的多区肝类器官成功模拟了人类肝脏从“门静脉到中央静脉”的功能梯度^[44];在感染免疫领域基于人类扁桃体类器官与灭活流感疫苗共同培养,证实了Th1细胞频率与疫苗效果的关联作用,为开发更有效的流感疫苗和治疗方法提供了新的思路^[45]。

总之,人源类器官作为基础研究、药物开发与再生医学的枢纽平台,在过去十余年间实现了从基础模型构建到临床转化应用的跃迁,其核心突破在于实现了从发育机制解析、疾病建模、药物响应评估到再生治疗策略探索的闭环生态系统。

1.3 肿瘤类器官及类器官样本库建设

近年来,PDOs技术的突破性进展为肿瘤研究提供了新的工具。通过从患者肿瘤组织或循环肿瘤细胞中分离癌细胞,研究者成功构建了在遗传与表型特征上高度模拟原始肿瘤的三维类器官模型。PDOs不仅保留了肿瘤的异质性和分子多样性,更成为药物筛选、耐药机制解析及个体化治疗预测的核心平台,显著推动了精准医学的发展。在此基础上,

类器官样本库 (organoid biobank) 的建立进一步推动了肿瘤类器官的研究与应用。类器官样本库以大规模收集和长期保存患者来源的类器官为核心, 涵盖了多种癌症类型和病理亚型, 为研究者提供了丰富的实验资源。此外通过整合患者临床数据, 类器官样本库成为研究肿瘤异质性、评估治疗策略和开发新型抗癌药物的理想工具, 类器官样本资源的共享特性也在推动全球研究协作并加速精准医学的发展。

2014年, CHEN与SAWYERS团队^[46]率先建立了人类前列腺癌类器官模型, 再现了TMPRSS2-ERG融合、SPOP突变等分子多样性特征, 并揭示了p53和RB(retinoblastoma)通路失活的普遍规律; 2015年, TUVESON与CLEVERS团队^[47]开发的胰腺导管腺癌类器官模型克服了胰腺组织培养的技术限制, 其快速扩增能力与冷冻适应性为病理机制研究提供了可靠工具; 同年CLEVERS团队^[48]利用CRISPR/Cas9技术在肠道干细胞中定向突变APC、TP53等关键基因, 首次实现了类器官向肿瘤表型的可控转化, 为结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发生机制研究提供了新范式; 2017年, HUCH团队^[49]成功培养出了直径小于0.5厘米的微型肿瘤类器官(tumouroids), 精准模拟了肝细胞癌、胆管癌和混合型肝癌等亚型的组织学与基因组特征; 2018年, VLACHOGIANNIS团队^[50]则通过转移性胃肠癌PDOs证实了模型对临床药物反应预测的敏感性与特异性; 2020年, 在胶质母细胞瘤研究领域, 研究人员建立的类器官模型不仅维持了肿瘤异质性, 其放化疗反应更与患者临床结局高度一致^[51]; 同年蔡国祥团队^[52]通过结直肠癌原发灶与肝转移灶配对类器官模型, 揭示了转移灶类器官的侵袭性与转移潜能增强特性; CLEVERS团队^[53]构建的CF(cystic fibrosis)类器官库结合腺嘌呤碱基编辑器(adenine base editor, ABE)成功修复了CFTR无义突变, 为基因治疗提供了新思路; 2022年, WANG团队^[54]利用胆管癌类器官验证了拉帕替尼对HER2阳性肿瘤的抑制作用及其与吉西他滨的协同效应。

在此基础上大规模类器官库在精准医疗中的应用价值日益凸显(表1)。2015年, FRANCIES团队^[55]构建了涵盖多种CRC亚型的类器官生物库, 其基因组特征与原发肿瘤高度一致, 且体外药物敏感性测试结果与患者临床反应显著吻合; 2018年, CLEVER团队^[56]开发的乳腺癌类器官库整合了逾百例原发与

转移性样本, 完整保留了分子异质性, 为高通量药物筛选及治疗预测奠定了资源基础; 首个儿童肾脏肿瘤类器官生物样本库涵盖了肾母细胞瘤、肾横纹肌肉瘤等不同儿童肾癌亚型, 揭示了患者特异性的药物敏感性^[57]; 2021年, FLEMING团队^[58]建立了首个癌前病变类器官库——胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN), 为癌变机制研究提供了动态模型平台; 2022年, 臧光祥团队^[59]构建的唾液腺肿瘤类器官库则揭示了亚型特异性分子标志物; 同年, THROSBY团队^[60]通过对CRC类器官库进行500余种双特异性抗体筛选, 鉴定出了靶向Wnt/RTK通路的候选药物MCLA-158; HUA等^[61]构建了首个结直肠癌肝转移类器官生物样本库, 并结合多组学手段证明了该平台能够同时捕获患者间和患者内的异质性, 体外药物反应数据表明, 由此衍生的PDO能够准确预测FOLFOX/FOLFIRI的化疗敏感性 & 临床结局; 2023年, CLEVERS团队^[62]建立的头颈肿瘤(head and neck cancer, HNC)类器官库不仅重现了DNA突变谱, 更通过放疗敏感性测试验证了顺铂/卡铂的增敏作用及西妥昔单抗的保护效应; 其构建的神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)类器官库则揭示了ASCL1是大细胞神经内分泌癌对BCL-2抑制剂治疗反应的潜在生物标志物^[63]。

2024年, GHOSH团队^[64]基于克罗恩病类器官库的多组学分析, 首次界定了免疫缺陷型与纤维狭窄型疾病亚群, 重构了疾病分类框架。同年张宁团队^[65]建立的肝癌类器官样本库通过药物基因组学发现c-Jun介导的伐伐替尼耐药机制, 据此设计的双靶点化合物PKUF-01展现出显著抗肿瘤效果。此后, 2025年肿瘤类器官库工作取得多项重要进展: 基于亚洲人群的膀胱癌患者源性类器官为探索膀胱癌的肿瘤生物学特性并开发个性化治疗策略提供了临床前平台^[66]; 复旦大学毛颖团队^[67]成功建立个性化脑瘤类器官库, 通过将新鲜肿瘤组织植入iPSC衍生的脑类器官中, 成功模拟中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤的分子和细胞病理特征及微环境; 源自胃癌患者的组织样本的从正常到晚期肠化生的多阶段类器官模型有效揭示了胃癌相关的早期突变和风险因素^[68]; 基于患者来源的小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)类器官库揭示了IGF-1R在非神经内分泌型SCLC中的靶向潜能^[69]; 基于HNC类器官样本库研究证实TP53突变和HPV16感染状态与患者对放疗的响应相关^[70]。

表1 代表性类器官样本库建设现状

Table 1 Current status of representative organoid biobank development

发表年份 Published year	类器官库类型 Organoid bank type	组织来源 Tissue source	患者数量 Patient count	类器官种类和数量 Types and numbers of organoids	主要结论 Key conclusion	参考文献 Reference
2015	CRC	Surgical resection	20	Tumor organoid ($n=20$) Paratumor organoid ($n=19$)	High-throughput drug screening confirmed that inter-lesional tumor heterogeneity drives divergent drug sensitivities. TP53 inactivation was validated as a mediator of Nutlin-3a resistance, and BRAF-mutant organoids exhibited variable sensitivity to BRAF inhibitors	[55]
2018	BC	Surgical resection	155	Tumor organoid ($n=90$)	The first comprehensive organoid resource covering all breast-cancer subtypes and demonstrate its value for drug screening and personalized oncology	[56]
2020	Pediatric kidney tumors	Surgical resection	54	Wilms tumor organoid ($n=40$) MRTK organoid ($n=7$) RCC organoid ($n=4$) Rare kidney tumor organoid ($n=4$) Paratumor organoid ($n=47$)	It reports the first systematic establishment of pediatric renal cancer organoid models that faithfully capture the heterogeneous features of distinct subtypes, providing a critical tool for investigating pathogenesis and developing personalized therapies for childhood kidney tumors	[57]
2021	IPMN	Surgical resection	15	IPMN organoid ($n=13$) Normal organoid ($n=13$)	IPMN organoids faithfully recapitulate the histological and genomic characteristics of parental IPMN tumors, providing a robust model for early detection and prevention research	[58]
2022	SGT	Surgical resection	61	PA organoid ($n=11$) BCA organoid ($n=10$) ACC organoid ($n=10$) MucoEC organoid ($n=6$) AciCC organoid ($n=4$) SDC organoid ($n=4$) Paratumor organoid ($n=26$)	It is the first organoid biobank encompassing multiple subtypes of SGTs (salivary gland tumors), uncovered subtype-specific biomarkers, and mapped the molecular evolutionary relationships among SGT subtypes	[59]
2022	CRLM	Surgical resection	33	CRC organoid ($n=31$) LM organoid ($n=27$)	This study establishes a comprehensive CRLM organoid biobank and demonstrates—at multi-omic resolution—that the platform captures both inter- and intra-patient heterogeneity. <i>In vitro</i> drug-response data reveal that the derived PDOs accurately predict FOLFOX/FOLFIRI chemosensitivity and clinical outcomes, underscoring the model's potential for precision oncology	[61]
2023	HNC	Surgical resection and biopsy	228	SCC organoid ($n=60$) AC organoid ($n=1$) LCC organoid ($n=1$) MucoEC organoid ($n=1$) AdCC organoid ($n=1$) MyoEC organoid ($n=1$) Paratumor organoid ($n=45$) Metastatic tumor organoid ($n=1$)	This study demonstrates that organoid responses to adjuvant radiotherapy mirror patients' clinical outcomes, validates the radiosensitizing effects of cisplatin/carboplatin, and establishes organoids as “patient avatars” for targeted-drug screening and biomarker discovery	[62]

续表1

发表年份 Published year	类器官库类型 Organoid bank type	组织来源 Tissue source	患者数量 Patient count	类器官种类和数量 Types and numbers of organoids	主要结论 Key conclusion	参考文献 Reference
2023	NEN	Surgical resection and biopsy	27	LNET organoid ($n=11$) LCNEC organoid ($n=6$) SINET organoid ($n=9$)	This study demonstrates that lung NET organoids are EGF-dependent, whereas NEN organoids are sensitive to NAD ⁺ -metabolism inhibitors, thereby providing a platform for drug screening and biomarker validation in precision therapy of neuroendocrine neoplasms	[63]
2024	CD	Biopsy	54	CD organoid ($n=34$)	Multi-omics analysis identified two molecular subtypes—immunodeficiency-infection and stress-induced senescence-fibrosis—and drug screening confirmed subtype-specific therapeutic responses, offering a novel precision-medicine strategy for Crohn's disease	[64]
2024	PLC	Surgical resection	144	Tumor organoid ($n=399$) Normal organoid ($n=12$)	Pharmacogenomic screening established a gene-expression signature panel that predicts responses to four clinical drugs and revealed that c-Jun drives lenvatinib resistance via JNK and β -catenin signaling	[65]
2025	Bladder cancer	Surgical resection	56	NMIBC organoid ($n=28$) MIBC organoid ($n=5$) Metastatic adenocarcinoma organoid ($n=2$) Inverted papilloma organoid ($n=1$)	This study establishes the world's first Asian-patient-derived bladder cancer organoid biobank and demonstrates, through drug screening, heterogeneous chemosensitivity and targeted-agent responses among BC-PDOs. By leveraging BC-PDOs to reconstruct the tumor microenvironment, it shows that EZH2 inhibition up-regulates MHC-I expression and enhances T-cell cytotoxicity, providing a pivotal platform for personalized therapy and immuno-oncology research in bladder cancer	[66]
2025	CNS tumor	Co-culture of iPSC-derived cerebral organoids and surgical resection	313	CNS tumor organoid ($n=292$) Brain metastasis organoid ($n=21$)	This study demonstrates that patient-derived tumor explants cultured within iPSC-derived cerebral organoids accurately predict individual-specific drug responses	[67]
2025	IM	Surgical resection	47	IM organoid ($n=28$) Normal gastric organoid ($n=42$)	This study elucidates the pathogenic mechanisms and progression characteristics of IM, laying the groundwork for understanding the molecular basis of gastric precancerous lesions and for developing early intervention strategies	[68]
2025	SCLC	Surgical resection ($n=3$) Autopsy ($n=2$) Bronchoscopic biopsy ($n=26$) Pleural effusion ($n=9$) Pericardial effusion ($n=1$) Sputum ($n=10$) CTCs ($n=86$)	33	SCLC tumor organoid ($n=40$)	This study refines the molecular classification of SCLC, defines the signal-addiction mechanisms of distinct subtypes, and establishes the biological foundation for subtype-specific therapies	[69]

续表1

发表年份 Published year	类器官库类型 Organoid bank type	组织来源 Tissue source	患者数量 Patient count	类器官种类和数量 Types and numbers of organoids	主要结论 Key conclusion	参考文献 Reference
2025	HNC	Surgical resection	16	Tumor organoid (n=15) Paratumor organoid (n=3)	This study establishes the first organoid biobank encompassing the major subtypes of head and neck cancer and through functional assays, elucidates the distinct roles of TP53 and HPV in tumor growth and radiotherapy response	[70]

CRC: 结直肠癌; BC: 乳腺癌; MRTK: 肾脏恶性横纹肌样肿瘤; RCC: 肾细胞癌; IPMN: 导管内乳头状黏液性肿瘤; SGT: 唾液腺肿瘤; PA: 多形性腺瘤; BCA: 基底细胞腺瘤; ACC: 腺样囊性癌; AcICC: 腺泡细胞癌; SDC: 涎腺导管癌; CRLM: 结直肠癌肝转移; LM: 肝转移; HNC: 头颈癌; SCC: 鳞状细胞癌; AC: 腺癌; LCC: 大细胞癌; MucoEC: 黏液表皮样癌; AdCC: 腺样囊性癌; MyoEC: 肌上皮癌; NEN: 神经内分泌肿瘤; LNET: 肺神经内分泌肿瘤; LCNEC: 肺大细胞神经内分泌癌; SINET: 小肠神经内分泌肿瘤; CD: 克罗恩氏病; PLC: 原发性肝癌; NMIBC: 非肌层浸润性膀胱癌; MIBC: 肌层浸润性膀胱癌; CNS: 中枢神经系统; iPSC: 诱导多能干细胞; IM: 肠化生。

CRC: colorectal cancer; BC: breast cancer; MRTK: malignant rhabdoid tumours of the kidney; RCC: renal cell carcinomas; IPMN: intraductal papillary mucinous neoplasm; SGT: salivary gland tumor; PA: pleomorphic adenoma; BCA: basal cell adenoma; ACC: adenoid cystic carcinoma; AcICC: acinic cell carcinoma; SDC: salivary duct carcinoma; CRLM: colorectal cancer liver metastasis; LM: liver metastasis; HNC: head and neck cancer; SCC: squamous cell carcinoma; AC: adenocarcinoma; LCC: large cell carcinoma; MucoEC: mucoepidermoid carcinoma; AdCC: adenoid cystic carcinoma; MyoEC: myoepithelial carcinoma; NEN: neuroendocrine neoplasm; LNET: lung neuroendocrine tumor; LCNEC: lung large-cell neuroendocrine carcinoma; SINET: small intestine neuroendocrine tumor; CD: Crohn's disease; PLC: primary liver cancer; NMIBC: non-muscle invasive bladder cancer; MIBC: muscle-invasive bladder cancer; CNS: central nervous system; iPSC: induced pluripotent stem cells; IM: intestinal metaplasia.

可以看到肿瘤类器官在肿瘤发生机制解析、抗肿瘤药物高通量筛选及个体化精准治疗中扮演着愈发关键的角色，然而尽管肿瘤类器官技术在模型构建与生物样本库规模上取得长足进步，但要真正兑现基于肿瘤类器官精准预测治疗响应场景，仍面临诸如培养体系标准化与可及性不足，肿瘤微环境还原度有限等技术挑战和行业限制。对此，未来的研究方向可聚焦于优化培养基成分与培养技术，开发通用型的培养体系以降低个体化差异；同时通过基因编辑技术、共培养系统等手段，引入免疫细胞、成纤维细胞及内皮细胞等主要细胞类型，利用时空可控的生物材料再现细胞外基质力学与代谢梯度增强类器官对肿瘤微环境的模拟能力，构建“血管-免疫-肿瘤”互作更为真实的微型器官。随着相关技术的不断突破与创新，肿瘤类器官有望在肿瘤研究与治疗领域发挥更为关键的作用，为实现真正个体化肿瘤精准诊疗提供全新思路与有效工具。

2 类器官技术驱动的新药研发

类器官疾病模型及患者来源类器官样本库已成为药物早期研发的重要支撑平台。近年来，基于类器官研究数据成功获批的新药临床试验 (investigational new drug, IND) 案例不仅验证了该技术在药物评价体系中的可靠性，更为全球创新药物研发注

入了新的动能。这些突破性进展标志着类器官技术正逐步从实验研究走向临床转化，为药物研发范式变革提供了强有力的技术支撑。

2013年BEEKMAN团队^[71]与Vertex公司合作开发肠上皮类器官佛司可林诱导肿胀 (Forskolin-induced swelling, FIS) 模型，成功筛选出CFTR增强剂 (VX-770) 和矫正剂 (VX-809)，通过评估突变类器官的通道活性与细胞表面表达量，推动两款药物进入II期临床试验阶段并验证其疗效，为个性化治疗开辟新路径；在抗体药物领域，2022年全球首个基于器官芯片临床前数据的TNT005 (Sanofi) 获FDA批准IND，研究人员使用人源iPSC衍生的神经元-施万细胞共培养模型成功模拟自身免疫脱髓鞘病理，标志着该技术在罕见病治疗中的里程碑式应用。深圳希格生科有限公司核心管线SIGX1094获FDA快速通道认定，成为全球首款“类器官+AI”胃癌创新药。Merus公司开发的EGFR/LGR5双抗派森妥单抗 (Petosemtamab) 完全依赖类器官实验数据获得FDA突破性疗法认证，证实该技术在加速头颈癌治疗药物研发中的可靠性。

同期，中国创新药企实现多维度突破：北京循生生物医学研究有限公司首次采用类器官高通量平台完成肿瘤浸润淋巴细胞 (AVL-201) 的有效性评价，加速国家药品监督管理局药品审评中心 (Center for

Drug Evaluation, CDE)受理其妇科实体瘤临床试验;江苏恒瑞医药股份有限公司HRS-1893片成为我国首个基于心脏器官芯片数据获批临床试验的药物,拓展类器官技术在肥厚型心肌病治疗中的应用;北京艺妙神州医药科技有限公司通过肿瘤类器官模型优化CAR-T疗法(IM83)的肝癌治疗候选方案;齐鲁制药有限公司则利用大橡科技IBAC O2芯片构建肿瘤免疫共培养模型,支撑双抗新药QLF3108的临床获批。

可见类器官技术正以其“患者替身”的身份重塑新药研发的逻辑与格局:通过构建可重复、可存储、可量产的微型器官复现疾病的发生演进过程,使药物靶点验证从二维细胞系和动物模型的“间接推断”跃升至直接作用于人体组织的功能性决策,大大压缩了传统药物研发流程中靶点-动物-临床的层层折损。其独特优势在于能够在同一遗传背景下同步开展药效、毒理、代谢及耐药机制的多维评估,同时可以将罕见突变、复杂微环境乃至个体化免疫应答一并纳入早期筛选窗口,显著提升了候选分子的转化成功率,也为孤儿药等长期受困于模型匮乏的领域提供了可及且伦理合规的解决方案;随着微流控等新型技术的引入类器官将突破静态培养的局限,在可控的流体剪切力、氧梯度及免疫细胞循环中形成“动态器官”,使新药研发更为精准高效。

3 类器官技术的国家战略与监管框架演进

随着类器官技术在生物医药领域的应用价值日益凸显,全球主要监管机构相继制定战略性支持政策,这些政策法规不仅构建了类器官研发的标准范式,更为行业长远发展提供了制度保障。

2010年,美国国立促进转化科学中心(National Center for Advancing Translational Sciences, NCATS)联合FDA、美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)及美国国防高级研究计划局(Defense Advanced Research Projects Agency, DARPA)率先启动器官芯片药物筛选计划,通过资助哈佛大学等十余所机构开发人体器官仿生平台,加速基础研究向临床转化。这一战略布局在《21世纪治愈法案》中得到法定延伸,该法案正式授权FDA开发包含新型生物模型在内的药物开发工具(drug development tools, DDTs)。随后FDA推出“预测毒理学路线图”,明确将减少动物实验作为核心目标,推动微生理系统等创

新技术纳入监管评估体系。《2022年食品和药品修正案》首次将微生理系统、生物打印模型列为独立非临床评估体系,同年《FDA现代化法案2.0》彻底废除动物实验强制令,以“非临床测试”替代传统要求,确立类器官技术的监管合法地位。2023年, *Science* 发文报道美国新药研制未经动物实验也可以获得FDA批准;此后美国参议院通过FDA《现代化法案3.0》,建议推动基于更先进的建模方法(例如类器官和器官芯片技术)的应用,大幅减少动物实验带来的伦理和科学争议;2025年4月, FDA发布重大决策逐步在单克隆抗体疗法和其他药物的研发中取消动物实验,转而采用“更有效且更具人体相关性”的新技术方法(new approach methodologies, NAMs), NAMs主要包括类器官、器官芯片系统、基于AI驱动的药效/毒性预测模型、多组学数据、人原代细胞系统及真实世界数据,旨在提高药物安全性并加速评估过程,同时减少动物实验,降低研发成本,并最终降低药物价格。

欧盟于2020年通过“地平线2020”战略计划资助类器官单细胞图谱项目,该项目作为六个试点行动之一,致力于验证类器官作为人类生物学可靠模型的科学价值,为欧盟“人体细胞图谱”工程奠定基础。2024年欧盟委员会通过“地平线欧洲计划”的第二个战略规划,明确将类器官作为核心的非动物技术开发对象,并致力于促进其在生物医学研究中的广泛应用。2024年7月,欧洲进一步发布《器官芯片标准化路线图》,对器官芯片标准化工作进行全面部署,加快推进其标准化进程。此外,基于药物研发的全球化特性,EMA与FDA共同建立了“跨大西洋新方法论联盟”,推动NAMs领域的国际合作与标准协调。

在中国,2021年科技部下发《关于对“十四五”国家重点研发计划6个重点专项2021年度项目申报指南征求意见的通知》,将“基于类器官的恶性肿瘤疾病模型”列为重点专项任务,聚焦干细胞与类器官在重大疾病建模中的应用。CDE于2021年发布《基因治疗产品非临床研究及评价技术指导原则(试行)》及配套文件,首次在监管规范中明确鼓励采用类器官等仿生模型补充药物有效性数据。2022年《类器官药物敏感性检测指导肿瘤精准治疗临床应用专家共识》建立临床检测路径,建议在知情同意前提下通过类器官药敏检测指导用药选择。

2024年中国监管体系持续深化: CDE发布的《人

源干细胞产品非临床研究技术指导原则》强调类器官在缺少相关动物模型时的补充价值;《中国经内窥镜消化系统常见恶性肿瘤组织取样及类器官培养专家共识》系统优化样本处理流程,明确肿瘤类器官药敏检测在治疗预测中的高效性;《难治性肺癌中国专家共识》推荐采用类器官平台指导难治患者用药;陈晔光院士牵头制定的国际共识确立类器官药敏检测在临床患者疗效预测中的转化价值。同年,CDE发布的《肿瘤治疗性疫苗非临床研究技术指导原则(征求意见稿)》允许在动物模型不可行时采用类器官技术,《子宫颈癌类器官规范化建立及临床转化应用探索专家共识》为子宫颈癌类器官的规范化建立和临床转化提供具有参考意义的行业标准,《模型引导的罕见病药物研发技术指导原则(征求意见稿)》更将类器官明确列为关键非临床数据,来源于《北京市加快细胞与基因治疗产业创新发展三年行动方案》的通知,明确提出“在干细胞方面,组织开展干细胞干性维持与定向分化调控、多能性预测和遗传稳定性风险评估、干细胞规模化扩增和高效分化以及类胚胎、类器官、类系统制造原理、路径与新方法等应用基础研究”;2025年4月科技部官网公布的《人源类器官研究伦理指引》,为类器官研究领域树立起清晰的伦理标杆,不仅推动了该领域在规范化道路上大踏步迈进,更为行业的长远健康发展筑牢根基。

总体而言,全球监管协同政策演进呈现三大趋势特征:技术认可层级正从补充证据向独立评估体系深化,应用场景由临床决策支持向治疗预测标志物持续拓展,同时国际标准加速趋同——中国、美国、欧盟监管框架已同步将微生理系统纳入其中,显著促进技术跨境应用。这一系列变革标志着类器官技术完成从实验工具到监管科学核心组成的升级,正在重构创新药物研发的评价范式。

4 结语与展望

类器官技术作为连接基础研究与临床转化的关键平台,正处于从模型优化向全面应用跃迁的关键阶段。在培养体系方面,3D类器官虽能显著模拟组织结构与疾病特征,但仍受限于传统模型的极性倒置问题——例如顶端面内陷阻碍了细胞与外界环境的直接互作。通过创新性“极性翻转”策略构建的顶端外向肠类器官^[72]和子宫内膜类器官^[73],成功实现了细胞顶面直接暴露于培养环境,大幅提升了病

原体互作、营养吸收等研究的生理相关性。值得注意的是,器官芯片等前沿技术常需将3D类器官回转为2D模式以获取特定细胞状态,凸显了未来发展中2D系统操控性与3D系统仿生性深度融合的必要性,通过动态切换机制将有助于进一步提升类器官模型病理生理的模拟精度。

近年来基于类器官技术的临床转化进程正加速推进,截至2024年11月,FDA备案的类器官相关临床试验已增至161项,覆盖肿瘤、代谢性疾病及呼吸系统疾病等领域。尽管类器官难以完全模拟器官间互作,其在药物安全性评价中的价值已获广泛验证,预计未来3~5年基于类器官的IND案例将显著增长。然而两大核心挑战亟待突破:其一,现有肿瘤类器官药敏研究样本量仍然有限,缺乏大规模随机对照试验支持临床指南制定;其二,培养方案差异导致结果可重复性低,制约临床应用标准化。为此,中国研究型医院学会于2023—2024年率先发布5项团体标准(T/CRHA 017-019, 052),系统规范肝胆类器官构建、质控及药物肝毒性评价流程。国内累计建立的14项类器官标准虽覆盖胃癌、脑癌等多癌种,但全行业统一的质控体系尚未形成,亟需建立覆盖样本运输、制备培养到临床应用的全链条标准,推动类器官技术纳入诊疗规范体系。

随着干细胞生物学、生物医学工程和人工智能等多学科交叉技术融合,类器官的应用维度也在不断拓展:在类器官培养策略方面,研究者通过深入解析干细胞自组装形成空间结构的分子与物理机制(如形态梯度、机械力传导),指导类器官构建更精准的组织微环境;培养体系的革新使得无饲养层、化学成分明确培养基及合成水凝胶逐步替代传统基质胶,显著提升培养标准化、可重复性及临床转化潜力^[74]。生物医学工程领域的最新进展极大赋能仿生微环境构建:韩国研究团队将高延展性3D微电极阵列用于心脏球体和中脑类器官的无创功能评估,为电活性类器官的三维时空电生理映射以及质量评估协议的标准化等提供了新的工具^[75];微流控技术为类器官提供动态营养输送、机械刺激(如流体剪切力、周期性拉伸)及多器官互作界面,极大地提升了其生理相关性^[76];血管化类器官模型构建同样取得了关键进展:通过内皮细胞共培养或生物打印预置通道,可初步实现功能性血管网络整合,突破了营养/氧气渗透极限^[77]。此外,高分辨率多材料生物打印技术可实

现复杂类器官结构的精确空间定位组装,并整合支持细胞与ECM梯度,有望加速类器官规模化 and 标准化生产^[78];随着人工智能领域的飞速发展,深度学习算法[如卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)、3D图像分割模型]等越来越多地应用于高效自动化处理类器官高内涵成像数据(形态、生长、分化、死亡),实现表型的无偏倚、量化分析^[79]。此外, AI模型整合类器官高通量药物筛选数据、患者多组学信息及临床记录,显著提升了对个体化治疗反应的预测准确性^[80]。这些跨学科突破极大地助力类器官在多个维度的临床转化应用——在个性化医疗领域, PDOs可指导个体化用药方案;在再生医学中类器官模型将极大助力细胞疗法优化与移植器官构建;在药物开发层面类器官有望逐步替代动物实验,革新安全性评价范式。十五年来,类器官技术从概念雏形发展为了成熟实践,成为了现代生命科学的重要里程碑,也为未来的研究开辟了新的方向。相信在未来的十五年,随着多组学分析、合成生物学等技术的深度介入,类器官有望成为解析复杂疾病机制的核心平台,引领生物医学进入精准干预的新纪元。

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] EIRAKU M, TAKATA N, ISHIBASHI H, et al. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture [J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 51-6.
- [3] GREGGIO C, DE FRANCESCHI F, FIGUEIREDO-LARSEN M, et al. Artificial three-dimensional niches deconstruct pancreas development *in vitro* [J]. *Development*, 2013, 140(21): 4452-62.
- [4] HUCH M, DORRELL C, BOJ SF, et al. *In vitro* expansion of single Lgr5⁺ liver stem cells induced by Wnt-driven regeneration [J]. *Nature*, 2013, 494(7436): 247-50.
- [5] KOEHLER K R, MIKOSZ A M, MOLOSH A I, et al. Generation of inner ear sensory epithelia from pluripotent stem cells in 3D culture [J]. *Nature*, 2013, 500(7461): 217-21.
- [6] LEE J H, BHANG D H, BEEDE A, et al. Lung stem cell differentiation in mice directed by endothelial cells via a BMP4-NFATc1-thrombospondin-1 axis [J]. *Cell*, 2014, 156(3): 440-55.
- [7] KORSOS M M, BELLÁK T, BECSKHAZI E, et al. Mouse organoid culture is a suitable model to study esophageal ion transport mechanisms [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 321(5): C798-C811.
- [8] FUNK M C, GLEIXNER J G, HEIGWER F, et al. Aged intestinal stem cells propagate cell-intrinsic sources of inflammaging in mice [J]. *Dev Cell*, 2023, 58(24): 2914-29, e7.
- [9] YU Z, ZHU Y, CHEN Y, et al. Nutrient-sensing alteration leads to age-associated distortion of intestinal stem cell differentiating direction [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9243.
- [10] JEONG H, LEE B, CHO S Y, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids determine stem cell characteristics of gastric chief cells [J]. *Dev Cell*, 2025, 60(4): 599-612, e6.
- [11] MATSU-URA T, NASU A, LEE S, et al. Circadian clock-gated cell renewal controls time-dependent changes in taste sensitivity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122(19): e2421421122.
- [12] GU X, GAO C, SU X, et al. Targeting BATF2-RGS2 axis reduces T-cell exhaustion and restores anti-tumor immunity [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 157.
- [13] LIU W, LI L, GUO L, et al. Dasatinib demonstrates efficacy in organoid derived paclitaxel-resistant Trp53/Cdh1-deficient mouse gastric adenocarcinoma with peritoneal metastasis [J]. *Cell Regen*, 2025, 14(1): 16.
- [14] RÖDER J, ALEKSEEVA T, KIEFER A, et al. ErbB2/HER2-targeted CAR-NK cells eliminate breast cancer cells in an organoid model that recapitulates tumor progression [J]. *Mol Ther*, 2025, 33(8): 3559-75.
- [15] TAŞ İ, JACOBS R, ALBRECHT J, et al. Advanced organoid models for targeting Kras-driven lung adenocarcinoma in drug discovery and combination therapy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 128.
- [16] ANTONICA F, KASPRZYK DF, OPITZ R, et al. Generation of functional thyroid from embryonic stem cells [J]. *Nature*, 2012, 491(7422): 66-71.
- [17] DIAO J, LIU J, WANG S, et al. Sweat gland organoids contribute to cutaneous wound healing and sweat gland regeneration [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 238.
- [18] DOWBAJ A M, SLJUKIC A, NIKŠIĆ A, et al. Mouse liver assembloids model periportal architecture and biliary fibrosis [J]. *Nature*, 2025, 644(8076): 473-82.
- [19] CARPENA N T, CHANG S Y, MUN S, et al. Shh agonist enhances maturation in homotypic Lgr5-positive inner ear organoids [J]. *Theranostics*, 2025, 15(12): 5543-65.
- [20] SEO Y, AHN J S, LEE H, et al. Melatonin synergizes with prostaglandin E2 to enhance YAP-mediated regenerative epithelial cell emergence during intestinal repair [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 163.
- [21] SATO T, VAN ES J H, SNIPPERT H J, et al. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts [J]. *Nature*, 2011, 469(7330): 415-8.
- [22] SPENCE J R, MAYHEW C N, RANKIN S A, et al. Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue *in vitro* [J]. *Nature*, 2011, 470(7332): 105-9.
- [23] WANG Y, QIN J, WANG S, et al. Conversion of human gastric epithelial cells to multipotent endodermal progenitors using defined small molecules [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(4): 449-61.
- [24] ANDERSSON-ROLF A, GROOT K, KORVING J, et al. Long-term *in vitro* expansion of a human fetal pancreas stem cell that generates all three pancreatic cell lineages [J]. *Cell*, 2024, 187(26): 7394-413, e22.
- [25] GERLI M F M, CALÀ G, BEESLEY M A, et al. Single-cell guided prenatal derivation of primary fetal epithelial organoids from human amniotic and tracheal fluids [J]. *Nat Med*, 2024, 30(3): 875-87.

- [26] 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.
- [27] HUCH M, BONFANTI P, BOJ S F, et al. Unlimited *in vitro* expansion of adult bi-potent pancreas progenitors through the Lgr5/R-spondin axis [J]. *EMBO J*, 2013, 32(20): 2708-21.
- [28] MCCracken K W, CATÁ E M, CRAWFORD C M, et al. Modelling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids [J]. *Nature*, 2014, 516(7531): 400-4.
- [29] 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, 6: 8989.
- [30] TAKASATO M, ER P X, CHIU H S, et al. Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis [J]. *Nature*, 2016, 536(7615): 238.
- [31] SAMPAZIOTIS F, DE BRITO M C, MADRIGAL P, et al. Cholangiocytes derived from human induced pluripotent stem cells for disease modeling and drug validation [J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(8): 845-52.
- [32] TURCO M Y, GARDNER L, HUGHES J, et al. Long-term, hormone-responsive organoid cultures of human endometrium in a chemically defined medium [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(5): 568-77.
- [33] INGLIS G A S. Charting the development of human dorsal root ganglia [J]. *Nat Neurosci*, 2025, 28(2): 217.
- [34] CHOI C, KIM T H. A robust ingredient makes human gut stem cell niches on a dish [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(4): 501-3.
- [35] DRAKHLIS L, BISWANATH S, FARR C M, et al. Human heart-forming organoids recapitulate early heart and foregut development [J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(6): 737-46.
- [36] WANG X, WANG S, GUO B, et al. Human primary epidermal organoids enable modeling of dermatophyte infections [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 35.
- [37] WANG S, WANG X, TAN Z, et al. Human ESC-derived expandable hepatic organoids enable therapeutic liver repopulation and pathophysiological modeling of alcoholic liver injury [J]. *Cell Res*, 2019, 29(12): 1009-26.
- [38] SHEN Y, WONG S Z H, MA T, et al. m6A deficiency impairs hypothalamic neurogenesis of feeding-related neurons in mice and human organoids and leads to adult obesity in mice [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(5): 727-43, e8.
- [39] TAKEBE T, SEKINE K, ENOMURA M, et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant [J]. *Nature*, 2013, 499(7459): 481-4.
- [40] LEE J, RABBANI C C, GAO H, et al. Hair-bearing human skin generated entirely from pluripotent stem cells [J]. *Nature*, 2020, 582(7812): 399-404.
- [41] LIU J, LI R, XUE R, et al. Liver extracellular matrices bioactivated hepatic spheroids as a model system for drug hepatotoxicity evaluations [J]. *Adv Biosyst*, 2018, 2(10): 1800110.
- [42] LIU J, LI R, ZHANG T, et al. High-content imaging of human hepatic spheroids for researching the mechanism of duloxetine-induced hepatotoxicity [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8): 669.
- [43] SAMPAZIOTIS F, MURARO D, TYSOE O C, et al. Cholangiocyte organoids can repair bile ducts after transplantation in the human liver [J]. *Science*, 2021, 371(6531): 839-46.
- [44] REZA H A, SANTANGELO C, IWASAWA K, et al. Multi-zonal liver organoids from human pluripotent stem cells [J]. *Nature*, 2025, 641(8065): 1258-67.
- [45] BRODIN P. Tonsils weigh in on flu-specific immunity [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(4): 503-4.
- [46] GAO D, VELA I, SBONER A, et al. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer [J]. *Cell*, 2014, 159(1): 176-87.
- [47] BOJ S F, HWANG C I, BAKER L A, et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer [J]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 324-38.
- [48] DROST J, VAN JAARSVELD R H, PONSIOEN B, et al. Sequential cancer mutations in cultured human intestinal stem cells [J]. *Nature*, 2015, 521(7550): 43-7.
- [49] BROUTIER L, MASTROGIOVANNI G, VERSTEGEN M M, et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening [J]. *Nat Med*, 2017, 23(12): 1424-35.
- [50] VLACHOGIANNIS G, HEDAYAT S, VATSIOU A, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers [J]. *Science*, 2018, 359(6378): 920-6.
- [51] JACOB F, SALINAS R D, ZHANG D Y, et al. A patient-derived glioblastoma organoid model and biobank recapitulates inter- and intra-tumoral heterogeneity [J]. *Cell*, 2020, 180(1): 188-204, e22.
- [52] LI H, DAI W, XIA X, et al. Modeling tumor development and metastasis using paired organoids derived from patients with colorectal cancer liver metastases [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 119.
- [53] GEURTS M H, DE POEL E, AMATNGALIM G D, et al. CRISPR-based adenine editors correct nonsense mutations in a cystic fibrosis organoid biobank [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(4): 503-10, e7.
- [54] BAI Z, GUO Z, LIU J, et al. Lapatinib suppresses HER2-overexpressed cholangiocarcinoma and overcomes ABCB1-mediated gemcitabine chemoresistance [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 860339.
- [55] VAN DE WETERING M, FRANCIES H E, FRANCIS J M, et al. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients [J]. *Cell*, 2015, 161(4): 933-45.
- [56] SACHS N, DE LIGT J, KOPPER O, et al. A living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity [J]. *Cell*, 2018, 172(1/2): 373-86, e10.
- [57] CALANDRINI C, SCHUTGENS F, OKA R, et al. An organoid biobank for childhood kidney cancers that captures disease and tissue heterogeneity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1310.
- [58] BEATO F, REVERÓN D, DEZSI K B, et al. Establishing a living biobank of patient-derived organoids of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas [J]. *Lab Invest*, 2021, 101(2): 204-17.
- [59] WANG B, GAN J, LIU Z, et al. An organoid library of salivary gland tumors reveals subtype-specific characteristics and biomarkers [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 350.
- [60] HERPERS B, EPPINK B, JAMES M I, et al. Functional patient-derived organoid screenings identify MCLA-158 as a therapeutic EGFR × LGR5 bispecific antibody with efficacy in epithelial tumors [J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(4): 418-36.
- [61] MO S, TANG P, LUO W, et al. Patient-derived organoids from colorectal cancer with paired liver metastasis reveal tumor het-

- erogeneity and predict response to chemotherapy [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(31): e2204097.
- [62] MILLEN R, DE KORT W W B, KOOMEN M, et al. Patient-derived head and neck cancer organoids allow treatment stratification and serve as a tool for biomarker validation and identification [J]. *Med*, 2023, 4(5): 290-310, e12.
- [63] DAYTON T L, ALCALA N, MOONEN L, et al. Druggable growth dependencies and tumor evolution analysis in patient-derived organoids of neuroendocrine neoplasms from multiple body sites [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(12): 2083-99, e9.
- [64] TINDLE C, FONSECA A G, TAHERI S, et al. A living organoid biobank of patients with Crohn's disease reveals molecular subtypes for personalized therapeutics [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(10): 101748.
- [65] 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.
- [66] ZHAO H, LIN N, HO V W S, et al. Patient-derived bladder cancer organoids as a valuable tool for understanding tumor biology and developing personalized treatment [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(13): e2414558.
- [67] PENG T P, MA X J, 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.
- [68] YUE S S K, TONG Y, SIU H C, et al. Divergent lineage trajectories and genetic landscapes in human gastric intestinal metaplasia organoids associated with early neoplastic progression [J]. *Gut*, 2025, 74(4): 522-38.
- [69] FUKUSHIMA T, TOGASAKI K, HAMAMOTO J, et al. An organoid library unveils subtype-specific IGF-1 dependency via a YAP-AP1 axis in human small cell lung cancer [J]. *Nat Cancer*, 2025, 6(5): 874-91.
- [70] ISSING C, MENCHE C, RICHTER M R, et al. Head and neck tumor organoid biobank for modelling individual responses to radiation therapy according to the TP53/HPV status [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 85.
- [71] DEKKERS J F, WIEGERINCK C L, DE JONGE H R, et al. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids [J]. *Nat Med*, 2013, 19(7): 939-45.
- [72] CO J Y, MARGALEF-CATALÀ M, LI X, et al. Controlling epithelial polarity: a human enteroid model for host-pathogen interactions [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(9): 2509-20, e4.
- [73] AHMAD V, YEDDULA S G R, TELUGU B, et al. Development of polarity-reversed endometrial epithelial organoids [J]. *Reproduction*, 2024, 167(3): e230478.
- [74] TURNER D A, BAILLIE-JOHNSON P, MARTINEZ ARIAS A. Organoids and the genetically encoded self-assembly of embryonic stem cells [J]. *Bioessays*, 2016, 38(2): 181-91.
- [75] KIM K, LEE Y, JUNG K B, et al. Highly stretchable 3D micro-electrode array for noninvasive functional evaluation of cardiac spheroids and midbrain organoids [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(6): e2412953.
- [76] LIU H, GAN Z, QIN X, et al. Advances in microfluidic technologies in organoid research [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(21): e2302686.
- [77] ZHANG S, WAN Z, KAMM R D. Vascularized organoids on a chip: strategies for engineering organoids with functional vasculature [J]. *Lab Chip*, 2021, 21(3): 473-88.
- [78] WANG F, SONG P, WANG J, et al. Organoid bioinks: construction and application [J]. *Biofabrication*, 2024, doi: 10.1088/1758-5090/ad467c.
- [79] TAN S, DING Y, WANG W, et al. Development of an AI model for DILI-level prediction using liver organoid brightfield images [J]. *Commun Biol*, 2025, 8(1): 886.
- [80] YANG Q, LI M, XIAO Z, et al. A new perspective on precision medicine: the power of digital organoids [J]. *Biomater Res*, 2025, 29: 0171.