



胡慧丽, 山东大学基础医学院教授, 博导, 现任基础医学院副院长、系统生物医学系主任、干细胞与转化研究中心主任。2015年在荷兰皇家科学院Hubrecht研究所开始博士后研究, 2019年回国建立PI研究团队, 研究方向主要包括: 基于干细胞与三维类器官模型的体外器官再造; 再生医学在疾病与衰老干预中的作用; 疾病发生中的器官互作新模型与新机制; 人工智能与类器官研究及应用。在*Cell*、*Cancer Cell*、*Cell Death Differ*、*Cell Rep*等杂志上发表代表性成果40余篇, 引用2 900余次。主持国家重点研发计划(2项)、国家自然科学基金优秀青年基金、国家重大研究计划(培育项目)、山东省杰出青年基金及省部级项目等16项, 完成专利申请12项。

类器官互作模型研究现状与趋势

邱焕璐[#] 杜浩然[#] 胡慧丽^{*}

(山东大学基础医学院, 成体干细胞与再生实验室, 济南 250000)

摘要 类器官是模拟人体生理和病理系统的三维细胞培养系统, 快速发展的类器官技术正推动生物医学研究范式的转变。多能干细胞和成体干细胞来源的类器官模型再现了来源组织的细胞异质性、细胞结构与功能特征, 已发展成为发育研究、药物筛选开发、精准与再生医学应用的关键工具。随着器官互作模型的建立, 体外类器官培养系统突破传统单器官模拟的局限, 实现了器官间动态通讯、微环境互作及病理过程的系统精准建模。多维互作类器官模型的主要构建策略包括: (1) 多谱系共培养解析细胞间相互作用和通讯; (2) 结合微流控器官芯片实现微环境动态调控与监测; (3) 智能生物材料构建仿生互作界面; (4) 3D生物打印技术定制多器官拓扑结构。综合运用多学科交叉技术使得应用类器官对器官发育、再生和疾病演进过程中的级联反应与系统发生的模拟成为可能, 在肿瘤微环境重构、肠-肝轴互作代谢调控、神经-免疫交互、药物毒性系统预测等领域取得了许多研究进展。此外, 疾病特异性互作模型的构建有助于疾病新干预策略的开发, 并显著地提高了个性化精准治疗方案与效率。因此, 该文综述了类器官互作模型的构建策略、研究进展和应用场景, 并进一步展望了互作模型在生物医学系统性功能解析、复杂疾病机制和干预策略研发中的应用。

关键词 类器官; 类器官相互作用; 微流控芯片; 共培养模型; 疾病模拟

Research Status and Trends of Organoid Interaction Models

QIU Huanlu[#], DU Haoran[#], HU Huili^{*}

(the Key Laboratory of Experimental Teratology, Ministry of Education, Department of Systems Biomedicine, School of Basic Medical Sciences, Shandong University, Jinan 250000, China)

收稿日期: 2025-06-11 接受日期: 2025-07-29

国家自然科学基金(批准号: 32122031)资助的课题

[#]共同第一作者

^{*}通信作者。Tel: 0531-88382236, E-mail: huhuili@sdu.edu.cn

Received: June 11, 2025 Accepted: July 29, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32122031)

[#]These authors contributed equally to this work

^{*}Corresponding author. Tel: +86-531-88382236, E-mail: huhuili@sdu.edu.cn

Abstract Organoids are three-dimensional cellular culture systems that mimic the physiological and pathological conditions of the human body. The fast-developing organoid technology drives the transition of research models in biomedical science. Organoids highly recapitulate heterogeneous cell fates, three-dimensional cellular structures and functions of derived tissues, leading to their wider application in basic research of development and as a key tool of drug screening and precision/regenerative medicine. With the establishment of organ-crosstalk model, the *in vitro* organoid culture system breaks through the limitation of traditional model with single organ, realizing the accurate modeling of dynamic communication between organs, microenvironment interaction and systematic simulation of disease progression. The main construction strategies of multidimensional interacting organoid models include: (1) multi-lineage co-culture system to dissect cell-cell communication; (2) combining microfluidic organ chips to achieve dynamic regulation and monitoring of the microenvironment; (3) intelligent biomaterials to construct biomimetic interaction interfaces; and (4) 3D bioprinting technology to customize multi-organ topology. Comprehensive application of these interdisciplinary techniques enables organoids to realize the cascade and systemic mimic of organogenesis, regeneration and disease progression. Many research achievements have been made such as remodeling of tumor metastasis microenvironment, metabolic regulation among the gut-liver axis, organ crosstalk of neuro-immune, and system prediction of drug toxicity. Moreover, the construction of organ interaction models of specific disease contributes to the development of novel intervention strategies and significantly improves personalized precision treatment options and efficiency. Therefore, this review summarizes the construction strategy, research progress and application of organoid interaction models, with a further prospect of their use in the systematic analysis of biomedical function, complex disease mechanisms and the development of intervention strategies.

Keywords organoids; organoid interactions; microfluidic chips; co-culture models; disease modeling

类器官是由多能干细胞或成体干细胞在体外三维培养条件下自组装而成的三维细胞培养体系,能够部分重现来源器官的细胞组成、结构和功能^[1]。2009年首个功能性肠类器官由HANS团队^[2]利用*Lgr5*阳性肠道干细胞在三维基质中成功构建,该类器官具有隐窝和绒毛结构的肠上皮模型。2013年,LANCASTER等^[3]利用人诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)建立了含多个脑区结构的脑类器官模型,并将其用于模拟小头症发育异常。此后,研究者相继构建了来源于多能干细胞或成体干细胞来源的结肠、食管、胰腺、肝脏、肺脏、前列腺和乳腺等类器官模型^[4-7]。组织来源的类器官很好地保持了组织特异性特征,细胞成熟度较高,在模拟组织再生和疾病发生机制上具有优势。与成体干细胞来源的模型相比,多能干细胞衍生的类器官通常包含更多类型的细胞和更复杂的结构,类器官诱导形成过程更加贴近胚胎发育成熟的生理过程^[8]。

类器官技术一方面弥补了传统二维细胞系和动物模型的不足,解决了二维细胞无法完全模拟体内三维器官的复杂性和动物模型存在的物种差异

等问题^[9-10],另一方面其应用依然面临诸多挑战与不足。类器官技术应用与发展的主要瓶颈包括:构建类器官的复杂性、仿生度和稳定性,微环境模拟、控制与器官间交互的局限性,长期培养的可控性、稳定性和可重复性等^[11-13]。近年来,研究者通过将多细胞、多器官类器官共培养等策略构建互作模型,在体外更精准地模拟并探究复杂的人体生理和病理过程,从而克服了单一类器官模型的局限性,为解决类器官研究与应用瓶颈提供了解决方案^[14]。通过多器官协同建模、跨尺度信号调控及工程化技术整合,在功能仿真、临床应用转化及标准化体系建设中展现出独特优势^[15]。

本文从类器官相互作用的构建策略、研究进展、创新与挑战、应用场景和未来发展方向等方面系统性综述类器官相互作用模型,重点关注其在疾病研究、药物筛选和再生医学领域的广泛应用。本文详细论述了实现类器官相互作用模型构建所需的关键技术,通过对多细胞类器官共培养、微流控芯片模型、物理支架和微环境调控等方面的讨论,深入分析这些技术在模拟人体复杂生理系统方面的优

势。本文还进一步总结了这些技术在医学研究前沿应用中的临床意义,探索了其在疾病机制研究、新药研发、个性化医学和再生医学中的潜在应用。

1 类器官相互作用模型的构建策略

类器官相互作用模型通过精准模拟多器官生理和病理级联反应,实现了人体内动态生命过程的系统性重现。根据应用场景和互作器官类型和特点的不同,类器官相互作用模型构建的方法策略和关键技术也不尽相同,包括多细胞共培养、免疫微环境调控、微流控芯片及3D生物打印技术,对其技术原理、应用场景与发展挑战进行分析,从而为复杂生物系统研究提供方法论参考(表1)。

1.1 共培养模型

多细胞类器官共培养通过整合不同胚层发育或不同器官、组织来源的细胞类型,在三维空间中重构器官间的生理性互作网络,其核心构建路径可分为自组织多谱系和机械组装两类^[20]。自组织多谱系利用干细胞自组装能力实现多组织共发育,例如上海科技大学向阳飞团队^[16]开发的人神经肌肉骨骼三组织类器官,该类器官通过共分化策略从人多能干细胞同步诱导神经、肌肉与骨骼组织,形成空间分区明确且功能连接的复合结构。运动神经元通过神经肌肉接头精准调控骨骼肌收缩,而骨骼组织通过力学支撑促进肌肉成熟。这种内源性自组织机制成功模拟了关节炎病理中骨变性引发的神经肌肉功能退化,为系统性退行性疾病研究提供了新工具。机械组装模型中,英国Kirkstall Quasi Vivo系统采用动态灌注共培养腔室,通过外部操控技术将预分化

类器官整合为功能性组装体,实现了血脑屏障中内皮细胞、周细胞与星形胶质细胞的协同培养。该系统通过流体剪切力优化细胞空间分布,使跨内皮电阻值提升数倍,紧密连接蛋白表达量增加,显著提升药物中枢渗透性预测精度^[21]。

通过优化培养体系中的氧气浓度、营养供应以及信号分子的添加和物理条件和生化信号的精准控制,多细胞共培养模型实现了复杂器官功能的模拟,而且提高了类器官的生理功能相关性和重复性^[22-23]。

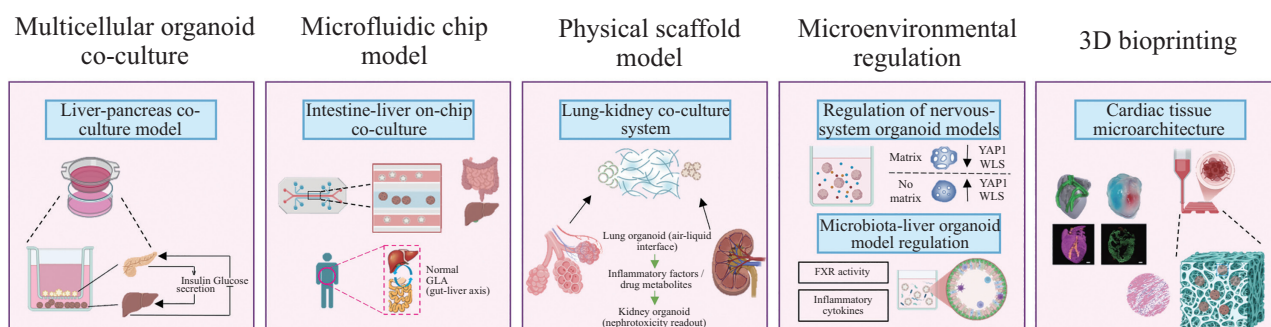
1.2 类器官-免疫微环境模型

传统类器官缺乏功能性免疫组分,难以模拟肿瘤微环境或感染免疫应答。德国团队开发的帕金森病神经免疫模型通过免疫细胞共培养与工程化支架技术突破这一局限,将中脑类器官与外周血T细胞共培养,揭示年龄依赖性免疫攻击机制,即T细胞浸润率较30日龄样本提高,导致多巴胺能神经元丢失增加^[17],LFA-1/ICAM-1阻断剂可降低神经元死亡率,LFA-1/ICAM-1阻断剂可以成为神经炎症靶向治疗新药物^[17]。在肿瘤免疫方向,肿瘤类器官-T细胞共培养系统已成为评估PD-1抑制剂疗效的高通量平台,但免疫细胞活性维持时间短仍是主要瓶颈^[24]。传统基质胶因阻碍免疫细胞迁移,限制了共培养效率。中南大学与西安电子科技大学团队开发的声学虚拟支架利用涡旋声场非接触式操控细胞聚集,实现黑色素瘤类器官与T细胞的直接相互作用,通过超声机械刺激激活钙离子通道,促进细胞黏附蛋白分泌,提升T细胞杀伤肿瘤细胞的效率^[24]。

免疫微环境模型可用于免疫反应、免疫逃逸机

表1 类器官相互作用模型的构建策略和应用实例

Table 1 Construction strategies and representative application of the organoid interaction model		
构建策略	模型特征	应用实例
Construction strategies	Model characteristics	Application examples
Multicellular organoid co-culture	Provides an environment for natural cell-cell interactions; preserves developmental synchrony and allows natural fusion of tissue interfaces	Human neuromusculoskeletal tri-tissue organoid ^[16]
Organoid immune microenvironment	Contains a rich and diverse population of immune cells; enables controllable physical and chemical factors of the microenvironment	Parkinson's disease neuro-immune organoid model ^[17]
Microfluidic organoid-on-a-chip	Mimics physiological fluid circulation; integrates multi-chamber cardiac structures	Simultaneous cardiotoxicity and nephrotoxicity evaluation of drugs using heart-kidney organoids ^[18]
3D bioprinting	Precisely constructs three-dimensional organ models; enables accurate deposition of different cells and materials	Vascularized lung cancer organoid for drug evaluation ^[19]



从左到右: 肝脏-胰腺共培养模型; 微流控芯片构建肠道-肝脏芯片共培养模型; 新型物理支架构建肺-肾脏共培养系统; 细胞外基质与微生物对神经系统类器官模型和菌群-肝类器官模型的调控作用; 3D生物打印构建的心脏组织微结构。

From left to right: liver-pancreas co-culture model; microfluidic chip establishing an intestine-liver on-chip co-culture model; novel physical scaffold constructing a lung-kidney co-culture system; regulation of nervous-system organoid models and microbiota-liver organoid models by extracellular matrix and microbes; 3D-bioprinted microarchitecture of cardiac tissue.

图1 类器官相互作用模型的构建策略与核心技术举例

Fig.1 Construction strategies and key technology of organoid interaction model

制、癌症免疫治疗等关键科学问题研究。例如, 肿瘤类器官中免疫细胞的集成, 使得癌症免疫治疗的效果评估更加精确。

1.3 微流控类器官芯片

微流控器官芯片通过精准流体控制与复杂器官结构构建, 实现类器官动态培养与跨器官信号耦合, 极大提升互作模型的生理仿真度。以心脏和肾脏相互作用为例, 通过液体流动模拟循环系统, 可以实现器官的心-肾的互作交流并相互影响, 病理性改变也会通过器官串扰相互影响^[25]。研究人员开发了一种微流控系统, 可用于体外研究心脏和肾脏的相互作用。生成来源于人诱导多能干细胞的心脏微组织和肾脏类器官, 并加载到灌注芯片的两个分离的通讯室中。将静态培养条件与单向流下动态培养进行比较。在该培养条件下, 两个器官的功能均可维持, 表现为心脏微组织中存在肌节结构加上跳动活性, 肾脏类器官中存在肾单位结构和白蛋白摄取。该系统能够在体外研究人心脏和肾脏类器官相互作用, 同时控制流体流速和方向等参数^[25]。

微流控技术使得类器官能够在微型化的芯片上培养, 并且通过精确控制流体环境, 模拟器官内的动态生理过程。微流控类器官芯片不仅可以在小尺度上进行高通量筛选, 还能够不同条件下实时观察细胞和组织的变化, 具有高度的可控性和再现性。此类模型被广泛应用于药物筛选、毒性测试及疾病机理研究, 特别是在肝脏、肺、心脏等器官的模拟中展现了重要价值。

1.4 3D生物打印模型

3D生物打印通过空间精确定位多种细胞与生物材料, 构建具备血管网络与异质结构的类器官相互作用体系, 解决传统方法的标准化难题。尽管体外癌症模型的开发取得了令人鼓舞的进展^[26], 但仍然缺乏既包括复杂微环境也包括多细胞成分和遗传特性的体外模型。通过3D打印构建一种先进的血管化肺癌模型, 该模型包括患者来源的肺癌类器官、肺成纤维细胞和利用3D生物打印技术的可灌注血管。为了更好地概括天然肺组织的生化组成, 研究人员生产了猪肺来源的脱细胞细胞外基质水凝胶, 为肺癌微环境中的细胞提供了物理和生化条件。特别是, 使用特发性肺纤维化来源的肺成纤维细胞实施与实际人纤维化相似的纤维化。研究表明, 它们增加了纤维化肺癌类器官的细胞增殖和耐药相关基因的表达水平^[19]。3D生物打印技术通过精确打印不同类型的细胞和生物材料, 能够构建出更为复杂的类器官结构, 更好地模拟人体器官的空间结构和功能(图1)。

2 类器官相互作用模型的研究进展

类器官相互作用模型作为现代生物医学研究的前沿领域, 已逐渐成为模拟多器官系统相互作用、探索疾病机制和药物研发的重要工具。通过利用类器官、微流控芯片和3D打印等技术, 研究者能够构建更加真实的生理环境, 探索不同器官系统之间的相互作用。我们进一步从呼吸系统、消化系统、神经系统、内分泌系统、循环系统和免疫系统六大方

面, 探讨类器官相互作用模型在各领域的研究进展。

2.1 呼吸系统: 从病毒感染机制到跨屏障免疫调控

呼吸系统类器官相互作用模型的核心突破在于区域性差异模拟和免疫微环境整合。传统呼吸系统类器官模型难以模拟呼吸道不同区域(如鼻腔、气道、肺泡)对病原体的差异性反应, 同时, 也缺乏合适的免疫微环境整合模型, 用以解析感染免疫应答与免疫细胞跨屏障迁移的机制。

香港大学周捷团队^[27]开发的双向分化呼吸道类器官系统, 首次实现了鼻黏膜、气道和肺泡类器官的协同培养, 揭示了 Omicron BA.5 变异株的高传染性机制, 其 Spike 蛋白在鼻黏膜类器官中诱导多核合胞体形成, 使病毒传播效率较野生株提升, 该团队发现肺泡类器官对 BA.5 的易感性降低, 这与临床重症率下降现象吻合。研究团队进一步利用此模型实现人类鼻病毒 C 型的连续传代培养, 证明鼻黏膜类器官的病毒分离成功率较高^[27]。

微流控肺芯片技术通过力学微环境模拟解决了结核感染研究的难题。集成肺泡上皮-内皮-巨噬细胞的芯片模型发现: 表面活性蛋白 D 缺失可使结核分枝杆菌感染率提高, 同时揭示流体剪切力通过调控白介素 8 分泌促进中性粒细胞跨屏障迁移^[28-29]。英国 CN-Bio 公司的 Physiomimix 平台则通过脉动流灌注优化肝脏类器官功能, 使白蛋白分泌量提升数倍, 为呼吸系统-代谢器官互作研究提供工具^[28-29]。当前模型尚难以模拟呼吸性细支气管区域的过渡特征, 且黏膜纤毛清除速率的定量控制仍不完善。2024 年开发的人工纤毛磁驱动芯片通过外部磁场调控纤毛摆动频率, 有望解决此瓶颈^[30]。

呼吸系统类器官模型的研究主要集中在肺组织的构建及其疾病模型的开发。近年来, 肺类器官芯片成为研究肺生理和病理的一个重要平台, 类器官芯片能够有效模拟肺部的复杂结构和功能, 特别是在肺病理状态下的反应, 例如肺炎、哮喘等^[31]。利用肺类器官芯片, 研究者可以更真实地再现肺组织的三维结构以及细胞之间的相互作用, 为肺病的药物开发和机制研究提供了新的视角^[31]。

2.2 消化系统: 肠-肝轴代谢互作与微生物组调控

消化系统互作模型的核心进展集中在肠-肝代谢轴重建和菌群-宿主互作解析。单一肠道或肝脏类器官无法模拟关键的肠-肝轴代谢互作(如口服药物的首过效应、胆汁酸循环)以及宿主肠道细胞与

复杂微生物群落(菌群)在生理性氧梯度下的动态相互作用。

Emulate 公司的肠-肝双器官芯片通过双通道灌注系统模拟口服药物首过效应, 成功预测伊立替康在肠道转化为活性代谢物 SN-38, 经肝脏葡萄糖醛酸化后的代谢动力学, 与临床数据贴近^[32]。组成人类肠道共生微生物组的多样化细菌群体影响生理和病理过程。通过在体外构建维持与活的人类肠道细胞及其覆盖的黏液层直接接触的复杂微生物群落的方法, 使宿主-微生物组可以相互作用。通过微流控芯片肠道, 将人类肠上皮与人类肠道有氧和厌氧菌群的稳定群落实时共培养, 实现了生理相关的氧梯度和可控性的实时评估。通过缺氧梯度设计, 部分芯片增加了肠道屏障功能, 可维持 11 个不同属厌氧菌在 200 多个独特的操作分类单元的生长。芯片上的肠道保留了微生物多样性, 是开发微生物相关治疗药物、益生菌和营养保健品的有力工具^[33]。肠道芯片技术的出现为研究肠道微生物和宿主之间的相互作用提供了新的平台^[34-35], 既可以模拟肠道的蠕动、分泌和屏障功能, 并探索肠道微生物互作作用^[36], 又能有效重建肠道免疫反应、炎症反应以及病原感染的过程, 助力肠道疾病(如克罗恩病、溃疡性结肠炎等)研究^[37]。

2.3 神经系统: 神经肌肉连接与脑屏障互作

神经系统互作模型的核心突破在于神经环路重建和脑屏障功能模拟。传统脑类器官难以模拟神经与外周器官(如肌肉、骨骼)的功能性连接, 以及血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的完整结构和功能, 限制了其对神经退行性疾病、神经发育障碍和外周信号影响脑功能的研究。

上海科技大学开发的人神经肌肉骨骼三组织组装体通过共分化策略实现运动神经元精准调控骨骼肌收缩。脑类器官-肿瘤互作模型揭示癌症转移新机制。将乳腺癌外泌体与脑类器官共培养发现, miR-181a-5p 通过抑制 NR4A3 基因使 BBB 通透性增加, 促进肿瘤细胞跨内皮迁移^[38]。

神经元-胶质细胞互作模型可用于研究星形胶质细胞在突触形成与修剪、代谢支持中的作用, 少突胶质细胞的髓鞘化过程, 以及小胶质细胞在发育过程中的突触稳态和免疫监视功能。这些互作对神经环路正确建立和功能至关重要。神经-血管单元与 BBB 互作, 通过共培养或诱导分化策略, 研究者构

建了包含脑内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞末端足和神经元在内的类器官模型,以模拟BBB结构和功能。这些模型对于研究BBB发育、通透性调控机制及其在病理条件下的破坏具有关键意义^[39]。

早期人脑发育可受到多种产前因素的影响,这些因素涉及子宫内的化学暴露、母体健康特征如精神疾病和癌症。乳腺癌细胞分泌的外泌体在介导细胞间通讯和不同器官间的相互作用中起着关键性的作用。在微柱芯片中研究者改造了iPSC来源的脑类器官,并探索了乳腺癌细胞来源的外泌体对脑早期神经发育的影响。形成的脑类器官能够在早期发育阶段概括胚胎人脑的基本特征,包括神经发生、前脑区域化及皮质结构形成等过程。经乳腺癌细胞来源的外泌体处理后,转录组分析结果表明,肿瘤来源的外泌体可激活脑类器官中与乳腺癌、髓母细胞瘤及神经发生相关的多条信号通路。这提示乳腺癌细胞来源的外泌体可能导致脑类器官神经发育受损和脑类器官癌变。这潜在地暗示了乳腺癌孕妇的胎儿在出生后有神经发育受损的风险^[40]。

神经系统类器官模型的研究着眼于神经发育、神经退行性疾病及神经元相互作用的模拟。脑类器官芯片被广泛应用于神经科学研究。此外,神经系统类器官模型还被用来探索大脑发育过程中的细胞间互动,尤其是在神经元和胶质细胞之间的相互作用^[41]。这些模型不仅为理解神经疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病等)提供了新的思路,还能够用于药物筛选和毒理学评估^[42]。

2.4 内分泌系统: 激素调控与代谢互作

内分泌互作模型聚焦激素反馈环路和代谢器官协同。单一内分泌腺类器官难以重现体内激素分泌的脉冲性、反馈调节环路以及与其他代谢器官的协同作用,限制了其对糖尿病等代谢性疾病中器官互作机制的研究。

胰岛-肝脏互作芯片通过梯度灌注系统模拟胰岛素脉冲分泌:高葡萄糖刺激下,胰岛 β 细胞释放胰岛素脉冲。共培养的肝脏和胰岛类器官表现出良好的生长和改善的组织特异性功能。转录组分析揭示了共培养类器官中代谢相关信号通路的激活。共培养系统通过葡萄糖耐量实验促进胰岛类器官敏感的葡萄糖刺激的胰岛素分泌,增强了肝脏类器官摄取和利用葡萄糖的能力。肝脏和胰岛类器官在高糖条件下均表现出线粒体功能障碍和葡萄糖转运能力下

降,二甲双胍治疗可逆转病理表型^[44]。

内分泌系统类器官的研究进展主要聚焦在女性生殖系统和内分泌腺体的模拟。类器官芯片技术在女性生殖系统中的应用,尤其在模拟卵巢和子宫的相互作用方面,取得了显著成果^[43]。这种技术不仅能模拟激素水平对生殖系统的调控,还能够研究内分泌失调对生殖健康的影响。内分泌腺类器官(如胰腺类器官)在糖尿病等内分泌疾病的研究中也有广泛应用,这些类器官帮助研究者深入探讨胰岛素分泌、糖代谢等关键生理过程^[44]。

模拟更复杂的内分泌轴(如下丘脑-垂体-靶腺轴)仍面临挑战。精确控制激素脉冲的频率和幅度,并整合血管化以实现激素的全身性递送和反馈是技术难点。将更多代谢器官(如脂肪组织)和神经输入整合到互作模型中,以构建更全面的代谢调控网络。利用该模型深入探索激素反馈失调在疾病中的作用。

2.5 循环系统: 心脏类器官血管化与力学传导

循环系统互作模型的核心突破是功能性血管网络构建和机械应力传导机制解析。心脏类器官普遍缺乏功能性血管网络,限制其尺寸、成熟度和长期存活;同时,难以模拟心血管系统内机械应力的传导及其在生理和病理中的作用。

心肌组织工程在修复永久性心肌损伤方面显示出巨大的临床潜力。研究制备了一种含有纤维蛋白和I型胶原蛋白的混合凝胶,并验证了人脐静脉内皮细胞和人诱导多能干细胞分化的心肌细胞可以利用纤维蛋白的低硬度和高弹性特性形成微血管管腔和心肌细胞簇。混合凝胶中的两种细胞形成了自组织细胞簇,然后在不同的培养基中采用三阶段法进行培养。成功构建的血管化组织工程心肌呈球形结构。该组织表现出自主搏动,搏动频率与正常人的心率相似。内部微血管腔可长期维持,在体外初步表征再血管化和体内血管重塑过程中均显示出良好效果^[45]。机械应力传导研究揭示新机制,多囊肾病芯片模型研究表明,流体剪切力通过激活离子通道,从而加速了囊肿的扩张,而葡萄糖转运抑制剂根皮素可阻断此过程,使囊肿缩小^[32]。

循环系统类器官模型的研究致力于模拟心血管系统中的器官间相互作用。近年来,类器官技术在心脏发育及心血管疾病研究中取得了重要进展。通过类器官平台,研究人员能够研究心脏发育过程

中的器官间通讯,并探索心脏病和血管疾病的机制。此外,建立多器官循环和监控系统使得不同器官之间的相互作用和药物传递过程能够得到更全面的模拟^[46]。

2.6 免疫系统: 肿瘤免疫微环境与器官芯片免疫化

免疫互作模型的核心价值在于临床转化应用和免疫编辑机制解析。传统类器官通常缺乏功能性免疫组分,无法模拟关键的肿瘤免疫微环境动态(免疫细胞浸润、免疫编辑和免疫检查点作用)以及器官特异性免疫反应。

免疫系统类器官模型的研究为肿瘤免疫疗法和免疫反应的研究提供了新的平台。肿瘤类器官与免疫细胞共培养的模型被广泛应用于肿瘤免疫逃逸机制的研究^[47]。此外,利用肾脏类器官与血管系统的相互作用模型,研究者能够模拟肾脏的免疫反应,并探索免疫细胞在疾病过程中的作用。肾脏芯片系统支持肾类器官的培养,它呈现肾单位结构。研究证实,基于芯片培养类器官,其内皮细胞群的成熟度显著提高。类器官组织内的芯片通道中培养的人脐静脉内皮细胞通过迁移和增殖,与内源性内皮细胞相互连接,形成类似血管的开放管腔结构,为进一步研究肾脏发育和药物测试提供了工具^[48]。这些类器官免疫模型不仅帮助科学家揭示了免疫反应的细节,还为个性化免疫疗法的设计提供了新的思路。

免疫细胞,尤其是原代T细胞在共培养中的活性和功能维持时间有限。难以在模型中重现体内免疫细胞(如T细胞、巨噬细胞和树突细胞等)的多样性、空间分布及动态变化过程。模拟免疫耐受、慢性炎症等长期免疫状态仍具难度。开发更优化的共培养微环境以延长免疫细胞活性。整合更多类型的免疫细胞和基质细胞构建更复杂的肿瘤免疫微环境。利用患者来源的免疫细胞和类器官推动个性化免疫治疗评估。

3 类器官互作模型的应用场景举例

类器官相互作用模型在器官发育异常模拟、肿瘤微环境模拟、药物开发与毒理学评估、器官间代谢物交换与反馈机制以及感染与免疫互作研究中具有不同应用场景。

3.1 器官发育异常

类器官相互作用模型通过时空信号精准调控与多胚层组织共发育策略,为解析器官发育异常机

制提供了动态研究窗口。脑类器官被广泛应用于研究人类大脑的发育过程及其相关的疾病机制。这些类器官能够再现大脑皮层的三维结构,为研究大脑发育障碍(如自闭症、脑积水等)提供了理想的实验平台^[49]。心脏-前肠多谱系类器官揭示了内胚层细胞对心脏成熟的支撑作用。研究发现,前肠内胚层分泌的BMP2通过激活心肌细胞SMAD通路,促进心室壁增厚;而该信号通路缺失可导致心室间隔缺损,复现了疾病的典型表型^[18]。此外,类器官技术还被应用于研究不同类型的器官发育异常,如肝脏和肾脏等,为再生医学和精准医学的研究提供了新途径。

3.2 肿瘤微环境

肿瘤微环境的复杂性使得其研究成为癌症治疗中的一个重要难题。通过肿瘤类器官和免疫细胞共培养,研究者可以更加真实地模拟肿瘤微环境中的免疫反应、肿瘤细胞与免疫细胞的相互作用等关键过程。在胰腺导管腺癌类器官与癌症相关成纤维细胞共培养模型中,纤维细胞通过Wnt-PCP通路重塑细胞外基质,使弹性模量升高,导致吉西他滨耐药性增加。抑制LOXL2酶活性可逆转基质硬化,恢复药物敏感性^[50]。肿瘤类器官-免疫共培养模型被用来探索肿瘤免疫逃逸机制和免疫治疗的效果。这些模型不仅帮助揭示了肿瘤微环境的动态变化,还为癌症免疫治疗的个性化方案提供了实验基础。肿瘤类器官模型还能用于评估不同药物在肿瘤微环境中的作用,帮助筛选出对肿瘤细胞具有选择性杀伤作用的药物^[51]。随着技术的进步,肿瘤类器官和肿瘤芯片的结合,将进一步推动肿瘤微环境研究的发展,并加速精准肿瘤治疗的进程。

3.3 药物开发与毒理学评估

类器官在药物开发和毒理学评估中的应用日益广泛。类器官不仅可以作为模拟人类器官的模型,还能用于评估新药的安全性与有效性。例如,药物的毒性测试通常需要通过复杂的动物模型进行,而类器官技术则为药物毒理学研究提供了一种更为精准、伦理更为友好的替代方案^[52]。通过类器官,研究人员可以在体外模拟药物的代谢过程,评估药物对不同器官的毒性作用。类器官在环境致癌物的评估中也显示出了巨大的潜力^[53]。此外,类器官模型还能模拟不同药物对肿瘤的影响,推动个性化药物治疗的发展。随着技术的不断完善,类器官模型有望成为药物筛选和毒理学评估中的标准工具。

3.4 器官间代谢物交换与反馈机制

器官间的代谢物交换和反馈机制是维持生命活动和健康的关键。类器官技术为研究器官间相互作用提供了前所未有的机会。多器官联动平台(如三器官芯片系统)已被用于研究不同器官之间的相互作用及其代谢物交换^[54-55]。这种系统能够模拟不同器官之间的代谢和信号传递过程,帮助科学家理解器官间的反馈机制对疾病的影响。例如,在心血管疾病的研究中,类器官平台被用于探索心脏、肝脏和肾脏在疾病状态下的代谢变化,以及这些变化对器官功能的影响^[55]。此外,类器官还能够模拟药物代谢过程中的相互作用,为新药研发提供更精确的评估模型。

3.5 微生物感染与免疫反应模型

在新冠病毒SARS-CoV-2感染的研究中,类器官展现出了巨大的潜力,类器官模型被用来模拟病毒的入侵过程、免疫反应以及病毒与宿主细胞的相互作用^[26,56]。该模型帮助科学家揭示了新型冠状病毒如何与人类上皮细胞相互作用,为疫苗和抗病毒药物的开发提供了重要信息。类器官还可作为宿主模型,用于研究细菌、真菌和病毒的感染机制。通过与免疫系统结合,类器官能够模拟宿主免疫反应对感染的应答,为感染免疫学的研究提供了新的实验平台^[57-58]。

4 类器官互作模型发展方向

从多器官系统模拟的复杂性到人工智能(artificial intelligence, AI)和高通量分析的应用,再到生长与维持,类器官相互作用模型的创新与应用仍然面临着很多挑战,其未来发展的方向包括:多器官系统性模拟,人工智能和高通量分析,尺度化、稳定性与可控性,标准化与可复制性等。

4.1 多器官系统性模拟

多器官系统模拟通过将多个器官类器官组合在同一个平台上,模拟器官间的相互作用和代谢过程,为系统性人体研究提供新平台。与单一器官模型相比,多器官系统不仅能够更真实地反映人体内器官间的相互依赖性,还能模拟多种病理过程,如代谢综合征、肿瘤转移等复杂疾病的状态。近年来,多器官芯片平台的出现,使得多器官系统模拟成为可能。通过将心脏、肝脏、肾脏等类器官联动,研究者能够更准确地模拟药物代谢、疾病进展以及器

官间的物质交换^[14]。然而,要实现真正的多器官系统模拟仍面临不少挑战。首先,如何在微流控系统中精确调控各个器官的生理环境,使之更加接近人体内的动态变化,是一个亟待解决的问题。此外,如何在多个类器官间实现良好的物质和信号交换,模拟复杂的器官间反馈机制,也是当前多器官系统研究中的一大难题^[59]。

4.2 人工智能和高通量分析

人工智能和高通量分析技术的引入为类器官相互作用模型的创新提供了巨大的潜力。人工智能技术,尤其是深度学习,已被广泛应用于类器官模型的数据分析和预测中。例如,人工智能可以帮助分析类器官在不同药物或病理状态下的表现,预测药物的效应和毒性,从而加速药物筛选和个性化治疗的开发。通过与高通量筛选技术结合,研究人员能够在较短的时间内测试大量药物或治疗方案,从而提高实验效率和数据可靠性^[60]。然而,人工智能和高通量分析的有效应用仍面临一些障碍。首先,类器官模型本身存在着结构和功能的异质性,这使得数据的分析变得更加复杂;其次,人工智能模型的训练依赖于大量高质量的数据,但当前类器官实验缺乏标准化的数据集,这可能影响模型的准确性和可预测性。因此,如何确保人工智能和高通量技术的结合能够在类器官模型中发挥最大的优势,仍需要进一步的探索和优化^[61]。

4.3 尺度化、稳定性与可控性

类器官的生长和维持是其应用中的一个重要挑战。尽管近年来在类器官培养技术上取得了显著进展,但要在体外长时间维持类器官的稳定性和功能仍然困难重重。类器官的生长依赖于复杂的生长因子和细胞信号传递通路的调控,这些因素在体外环境中往往难以精确复制。对于不同类型的类器官,如肝脏、脑部、肾脏等,其生长和维持的条件各不相同,导致模型的可靠性和重复性受限^[62]。此外,类器官的培养环境(如培养基、支架材料、氧气和营养供应等)直接影响其生长和功能。当前,虽然已有一些用于促进类器官生长的技术,例如3D打印支架、微流控芯片平台等,但如何提供足够的营养和氧气,以确保类器官在长时间培养下依然保持其原生功能,仍是一个亟待解决的问题。与此同时,如何克服类器官“衰老”现象,延长其生长周期,是提升类器官模型稳定性的重要方向^[63]。

4.4 标准化与可复制性

类器官技术的广泛应用要求模型具有良好的标准化和可复制性,尤其是在不同场景共享和应用这些模型时。然而,当前类器官模型仍面临标准化不足的问题。由于每个实验室使用的培养条件、材料和技术不同,不同实验室间的类器官模型可能存在显著差异,这影响了结果的可比性和可靠性^[64]。为了提高类器官模型的可复制性,研究者需要制定统一的标准化操作程序,包括培养条件、细胞源、支架设计以及实验操作流程等。同时,类器官模型的质量控制和认证也至关重要,以确保其具备足够的功能性和生理相关性。随着技术的发展,类器官模型的标准化体系逐渐形成,未来有望在不同场景实现更高的可复制性^[64]。

5 展望

随着技术进步,类器官模型的功能与复杂性日益增强,在提升生理病理模型的系统性、推动标准化与产业化、以及与人工智能融合等方面前景广阔。

5.1 生理病理模型复杂度的系统性提升

尽管类器官模型在模拟人体单一器官的功能和疾病状态方面已经取得了系列进展,但仍然无法完全模拟人体器官间复杂的相互作用及其在生理病理方面的动态改变。前沿技术的迅速发展加速了类器官模型的快速革新,通过引入多器官相互作用以及微流控等技术,类器官相互模型能够更真实地反映多器官间的代谢互动、信号传递和免疫反应等生理过程。多器官芯片技术将成为模拟器官之间相互作用的核心工具,能够在同一个平台上实现多个类器官的联动,反映器官间的物质交换、代谢调节和疾病进程^[65]。引入细胞外基质、微流控系统和3D生物打印技术等手段,未来的类器官模型将能够更加精确地模拟器官的结构和功能,进而提供更为真实的生理病理数据^[66]。

5.2 类器官标准化与产业化推进

类器官模型的构建过程和实验条件在不同环境中存在显著差异,导致其在跨实验室验证和共享数据时面临标准化的问题^[67]。未来类器官相互作用模型的发展需要建立统一的标准化流程,涵盖类器官的培养方法、实验设计、数据分析和质量控制等方面^[68]。推动产业化进程将促使类器官模型从基础研究走向更广泛的临床应用,包括药物开发、癌症

免疫疗法、器官移植以及再生医学等领域^[69]。

5.3 类器官互作的系统免疫-器官网络构建

从“单一免疫细胞共培养”走向“血管-免疫-基质”三位一体:通过微流控/器官芯片动态调控氧和营养梯度,引入多谱系免疫细胞,并嵌入3D打印的内皮网络,实现类器官水平的高阶免疫微环境。同时利用患者自身iPSC或组织干细胞构建类器官,保留突变背景,再与自体肿瘤浸润淋巴细胞共培养,建立个性化免疫药效试金石,用于预测疗法的响应与肿瘤耐药^[70-72]。

从局部肿瘤-免疫扩展到外周-局部闭环:清华团队提出的“胶-液界面”共培养系统已将肺癌类器官与外周血来源肿瘤反应性T细胞整合,首次在体外复现了系统性抗肿瘤免疫的时空进程^[73]。未来将进一步把引流淋巴结、骨髓、肠道等远端免疫器官纳入循环体系,构建多器官-免疫互作芯片(multi-OoC-immune loop),用于研究全身免疫调控及免疫相关不良反应,使互作芯片成为连接基础研究、精准用药和再生医学的通用人源免疫替身^[74]。

5.4 类器官互作解析多谱系协同与冲突

从单谱系走向多谱系整合:构建真实微环境,开发多谱系共组装模型,如将肿瘤类器官与癌相关成纤维细胞、肿瘤相关巨噬细胞、内皮细胞及免疫细胞共培养,实时追踪谱系间的信号互作与空间排布。谱系可塑性机制解析:从状态转变到命运追踪,引入CRISPR-Cas9介导的谱系追踪系统与单细胞时空组学,实现对上皮-间质转化等过程的动态追踪^[75]。

肿瘤内与肿瘤间异质性的类器官图谱构建:建立原发-转移配对类器官库,覆盖不同器官转移灶,通过全基因组测序与空间转录组学解析谱系状态与器官趋向性的关系。未来类器官互作模型将从还原单一谱系转向解析多谱系协同与冲突,通过谱系追踪、合成生物学与空间组学的交叉融合,最终构建能够动态模拟疾病演化、预测治疗响应的患者替身系统^[76]。

5.5 人工智能赋能类器官技术研究与应用

人工智能技术的发展为类器官相互作用模型的应用开辟了新的前景,人工智能尤其是深度学习和机器学习技术,能够帮助研究人员更高效地分析类器官模型的实验数据,挖掘潜在的疾病机制和药物靶点^[77]。AI可以处理复杂的图像数据,自动识别类器官的形态变化、细胞增殖以及基因表达模式,从而实现高效的数据挖掘和模式识别^[78]。AI与类器

官模型的结合能够提升药物开发和毒理学评估的效率。在药物筛选过程中, AI可以结合类器官模型预测药物的效应和毒性, 帮助科研人员提前识别潜在的副作用或不良反应, 加速药物的临床前研究^[79]。

类器官相互作用模型作为医学研究中的前沿工具, 未来将朝着生理病理模型复杂度提升、标准化与产业化推进以及AI结合等方向不断发展, 这些模型将更好地模拟人体的多器官系统及其相互作用, 为疾病机制的研究、药物开发和个性化治疗提供更加精准的实验平台。为应对未来挑战, 我们需在攻克关键难题的同时, 建立标准化流程体系, 加速产业化布局。随着研究的不断深入, 类器官模型的应用前景将更加广阔, 预计将在医学研究和临床应用中发挥越来越重要的作用。

参考文献 (References)

- [1] ZHU Z, CHENG Y, LIU X, et al. Advances in the development and application of human organoids: techniques, applications, and future perspectives [J]. *Cell Transplant*, 2025, 34: 9636897241303271.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] PLEGUEZUELOS-MANZANO C, PUSCHHOF J, VAN DEN BRINK S, et al. Establishment and culture of human intestinal organoids derived from adult stem cells [J]. *Curr Protoc Immunol*, 2020, 130(1): e106.
- [5] SATO T, STANGE D E, FERRANTE M, et al. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1762-72.
- [6] HU H, GEHART H, ARTEGIANI B, et al. Long-term expansion of functional mouse and human hepatocytes as 3D organoids [J]. *Cell*, 2018, 175(6): 1591-606.e19.
- [7] MCCracken K W, CATA 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.
- [8] YAO Q, CHENG S, PAN Q, et al. Organoids: development and applications in disease models, drug discovery, precision medicine, and regenerative medicine [J]. *MedComm*, 2024, 5(10): e735.
- [9] CLEVERS H. Modeling development and disease with organoids [J]. *Cell*, 2016, 165(7): 1586-97.
- [10] KWAK S, SONG C L, LEE J, et al. Development of pluripotent stem cell-derived epidermal organoids that generate effective extracellular vesicles in skin regeneration [J]. *Biomaterials*, 2024, 307: 122522.
- [11] YI S A, ZHANG Y, RATHNAM C, et al. Bioengineering approaches for the advanced organoid research [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(45): e2007949.
- [12] ROSSI G, MANFRIN A, LUTOLF M P. Progress and potential in organoid research [J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(11): 671-87.
- [13] GAO Q, WANG J, ZHANG H, et al. Organoid vascularization: strategies and applications [J]. *Adv Healthc Mater*, 2025: e2500301.
- [14] TAO T, DENG P, WANG Y, et al. Microengineered multi-organoid system from hiPSCs to recapitulate human liver-islet axis in normal and type 2 diabetes [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(5): e2103495.
- [15] SKARDAL A, ALEMAN J, FORSYTHE S, et al. Drug compound screening in single and integrated multi-organoid body-on-a-chip systems [J]. *Biofabrication*, 2020, 12(2): 025017.
- [16] YIN Y, ZHOU W, ZHU J, et al. Generation of self-organized neuromusculoskeletal tri-tissue organoids from human pluripotent stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(1): 157-71.e8.
- [17] GERASIMOVA E, BEENEN A C, KACHKIN D, et al. Novel co-culture model of T cells and midbrain organoids for investigating neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2025, 11(1): 36.
- [18] NI B, YE L, ZHANG Y, et al. Advances in humanoid organoid-based research on inter-organ communications during cardiac organogenesis and cardiovascular diseases [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 380.
- [19] CHOI Y M, LEE H, ANN M, et al. 3D bioprinted vascularized lung cancer organoid models with underlying disease capable of more precise drug evaluation [J]. *Biofabrication*, 2023, doi: 10.1088/1758-5090/acd95f.
- [20] PICOLLET-D'HAHAN N, ZUCHOWSKA A, LEMEUNIER I, et al. Multiorgan-on-a-chip: a systemic approach to model and decipher inter-organ communication [J]. *Trends Biotechnol*, 2021, 39(8): 788-810.
- [21] MIRANDA-AZPIAZU P, PANAGIOTOU S, JOSE G, et al. A novel dynamic multicellular co-culture system for studying individual blood-brain barrier cell types in brain diseases and cytotoxicity testing [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8784.
- [22] ZAHMATKESH E, KHOSHDEL-RAD N, MIRZAEI H, et al. Evolution of organoid technology: lessons learnt in co-culture systems from developmental biology [J]. *Dev Biol*, 2021, 475: 37-53.
- [23] LIU R, MENG X, YU X, et al. From 2D to 3D co-culture systems: a review of co-culture models to study the neural cells interaction [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13116.
- [24] SHAN H, CHEN M, ZHAO S, et al. Acoustic virtual 3D scaffold for direct-interacting tumor organoid-immune cell coculture systems [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(47): eadr4831.
- [25] GABBIN B, MERAVIGLIA V, ANGENENT M L, et al. Heart and kidney organoids maintain organ-specific function in a microfluidic system [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 23: 100818.
- [26] CHIA S P S, KONG S L Y, PANG J K S, et al. 3D human organoids: the next "viral" model for the molecular basis of infectious diseases [J]. *Biomedicine*, 2022, 10(7): 1541.
- [27] LI C, HUANG J, YU Y, et al. Human airway and nasal organoids reveal escalating replicative fitness of SARS-CoV-2 emerging variants [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(17): e2300376120.

- [28] DICHTL S, POSCH W, WILFLINGSSEDER D. The breathtaking world of human respiratory *in vitro* models: investigating lung diseases and infections in 3D models, organoids, and lung-on-chip [J]. *Eur J Immunol*, 2024, 54(3): e2250356.
- [29] SHRESTHA J, RAZAVI BAZAZ S, ABOULKHEYR ES H, et al. Lung-on-a-chip: the future of respiratory disease models and pharmacological studies [J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2020, 40(2): 213-30.
- [30] WANG T, UL ISLAM T, STEUR E, et al. Programmable metachronal motion of closely packed magnetic artificial cilia [J]. *Lab Chip*, 2024, 24(6): 1573-85.
- [31] LENG Y, LI X, ZHENG F, et al. Advances *in vitro* models of neuromuscular junction: focusing on organ-on-a-chip, organoids, and biohybrid robotics [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(41): e2211059.
- [32] LI S R, GULIEVA R E, HELMS L, et al. Glucose absorption drives cystogenesis in a human organoid-on-chip model of polycystic kidney disease [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7918.
- [33] JALILI-FIROOZINEZHAD S, GAZZANIGA F S, CALAMARI E L, et al. A complex human gut microbiome cultured in an anaerobic intestine-on-a-chip [J]. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(7): 520-31.
- [34] KIM H J, HUH D, HAMILTON G, et al. Human gut-on-a-chip inhabited by microbial flora that experiences intestinal peristalsis-like motions and flow [J]. *Lab Chip*, 2012, 12(12): 2165-74.
- [35] WU L, AI Y, XIE R, et al. Organoids/organs-on-a-chip: new frontiers of intestinal pathophysiological models [J]. *Lab Chip*, 2023, 23(5): 1192-212.
- [36] SONTHEIMER-PHELPS A, CHOU D B, TOVAGLIERI A, et al. Human colon-on-a-chip enables continuous *in vitro* analysis of colon mucus layer accumulation and physiology [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 9(3): 507-26.
- [37] GIJZEN L, MARESCOTTI D, RAINERI E, et al. An intestine-on-a-chip model of plug-and-play modularity to study inflammatory processes [J]. *SLAS Technol*, 2020, 25(6): 585-97.
- [38] MEI J, LIU X, TIAN H X, et al. Tumour organoids and assembloids: patient-derived cancer avatars for immunotherapy [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(4): e1656.
- [39] QI D, LIN H, HU B, et al. A review on *in vitro* model of the blood-brain barrier (BBB) based on hCMEC/D3 cells [J]. *J Control Release*, 2023, 358: 78-97.
- [40] CUI K, CHEN W, CAO R, et al. Brain organoid-on-chip system to study the effects of breast cancer derived exosomes on the neurodevelopment of brain [J]. *Cell Regen*, 2022, 11(1): 7.
- [41] KELLEY K W, PASCA S P. Human brain organogenesis: toward a cellular understanding of development and disease [J]. *Cell*, 2022, 185(1): 42-61.
- [42] WU S R, NOWAKOWSKI T J. Exploring human brain development and disease using assembloids [J]. *Neuron*, 2025, 113(8): 1133-50.
- [43] YAN J, WU T, ZHANG J, et al. Revolutionizing the female reproductive system research using microfluidic chip platform [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 490.
- [44] LUCA E, ZITZMANN K, BORNSTEIN S, et al. Three dimensional models of endocrine organs and target tissues regulated by the endocrine system [J]. *Cancers*, 2023, 15(18): 4601.
- [45] KE M, XU W, HAO Y, et al. Construction of millimeter-scale vascularized engineered myocardial tissue using a mixed gel [J]. *Regen Biomater*, 2024, 11: rbad117.
- [46] KANG L, SHENG J, BAO X, et al. Establishment of the multi-organ circulatory and supervision system (MOCS) [J]. *Sci Bull*, 2025, 70(4): 488-91.
- [47] WANG J, TAO X, ZHU J, et al. Tumor organoid-immune co-culture models: exploring a new perspective of tumor immunity [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 195.
- [48] BAS-CRISTOBAL MENENDEZ A, DU Z, VAN DEN BOSCH T P P, et al. Creating a kidney organoid-vasculature interaction model using a novel organ-on-chip system [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 20699.
- [49] BIRTELE M, LANCASTER M, QUADRATO G. Modelling human brain development and disease with organoids [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025, 26(5): 389-412.
- [50] POLAK R, ZHANG E T, KUO C J. Cancer organoids 2.0: modelling the complexity of the tumour immune microenvironment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(8): 523-39.
- [51] SHOJI J Y, DAVIS R P, MUMMERY C L, et al. Global literature analysis of tumor organoid and tumor-on-chip research [J]. *Cancers*, 2025, 17(1): 108.
- [52] CAIPA GARCIA A L, ARLT V M, PHILLIPS D H. Organoids for toxicology and genetic toxicology: applications with drugs and prospects for environmental carcinogenesis [J]. *Mutagenesis*, 2022, 37(2): 143-54.
- [53] WANG Q, YUAN F, ZUO X, et al. Breakthroughs and challenges of organoid models for assessing cancer immunotherapy: a cutting-edge tool for advancing personalised treatments [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 222.
- [54] SKARDAL A, MURPHY S V, DEVARASETTY M, et al. Multi-tissue interactions in an integrated three-tissue organ-on-a-chip platform [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8837.
- [55] RAJAN S A P, ALEMAN J, WAN M, et al. Probing prodrug metabolism and reciprocal toxicity with an integrated and humanized multi-tissue organ-on-a-chip platform [J]. *Acta Biomater*, 2020, 106: 124-35.
- [56] HAN Y, YANG L, LACKO L A, et al. Human organoid models to study SARS-CoV-2 infection [J]. *Nat Methods*, 2022, 19(4): 418-28.
- [57] AGUILAR C, ALVES DA SILVA M, SARAIVA M, et al. Organoids as host models for infection biology: a review of methods [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(10): 1471-82.
- [58] BLUTT S E, ESTES M K. Organoid models for infectious disease [J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 167-82.
- [59] JI Y, CHEN X, WANG Z, et al. Alzheimer's disease patient brain extracts induce multiple pathologies in novel vascularized neuro-immune organoids for disease modeling and drug discovery [J]. *Mol Psychiatry*, 2025, doi:10.1038/s41380-025-03041-w.
- [60] CAI H, AO Z, TIAN C, et al. Brain organoid computing for artificial intelligence [J]. *bioRxiv*, 2023, doi: 10.1101/2023.02.28.530502.
- [61] DENG S, LI C, CAO J, et al. Organ-on-a-chip meets artificial intelligence in drug evaluation [J]. *Theranostics*, 2023, 13(13): 4526-58.
- [62] YU T, YANG Q, PENG B, et al. Vascularized organoid-on-a-chip: design, imaging, and analysis [J]. *Angiogenesis*, 2024, 27(2): 147-72.
- [63] PARK S E, GEORGESCU A, HUH D. Organoids-on-a-chip [J].

- Science, 2019, 364(6444): 960-5.
- [64] YANG R, QI Y, ZHANG X, et al. Living biobank: standardization of organoid construction and challenges [J]. *Chin Med J*, 2024, 137(24): 3050-60.
- [65] ROMANCZUK P, ZAJDA J, MATCZUK M, et al. Multi-organ-on-chip approach to study the impact of inter-organ communication on the efficacy and side effects of cancer therapy [J]. *Chem Biol Interact*, 2025, 413: 111460.
- [66] KONING J J, RODRIGUES NEVES C T, SCHIMEK K, et al. A multi-organ-on-chip approach to investigate how oral exposure to metals can cause systemic toxicity leading to langerhans cell activation in skin [J]. *Front Toxicol*, 2021, 3: 824825.
- [67] VERSTEGEN M M A, COPPES R P, BEGHIN A, et al. Clinical applications of human organoids [J]. *Nat Med*, 2025, 31(2): 409-21.
- [68] MORIZANE R, LAMERS M M. Organoids in disease modeling and regenerative medicine [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82(1): 169.
- [69] 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.
- [70] PAPP D, KORCSMAROS T, HAUTEFORT I. Revolutionizing immune research with organoid-based co-culture and chip systems [J]. *Clin Exp Immunol*, 2024, 218(1): 40-54.
- [71] SHEK D, CHEN D, READ S A, et al. Examining the gut-liver axis in liver cancer using organoid models [J]. *Cancer Lett*, 2021, 510: 48-58.
- [72] ZHANG L, JIANG Y, JIA W, et al. Modelling myocardial ischemia/reperfusion injury with inflammatory response in human ventricular cardiac organoids [J]. *Cell Prolif*, 2025, 58(3): e13762.
- [73] LI K, LIU C, SUI X, et al. An organoid co-culture model for probing systemic anti-tumor immunity in lung cancer [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, doi: 10.1016/j.stem.2025.05.011.
- [74] AO Z, SONG S, TIAN C, et al. Understanding immune-driven brain aging by human brain organoid microphysiological analysis platform [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(27): e2200475.
- [75] PEI G, MIN J, RAJAPAKSHE K I, et al. Spatial mapping of transcriptomic plasticity in metastatic pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2025, 642(8066): 212-21.
- [76] CAMMARERI P, RAPONI M, HONG Y, et al. Loss of colonic fidelity enables multilineage plasticity and metastasis [J]. *Nature*, 2025, doi: 10.1038/s41586-025-09125-5.
- [77] LIU H, TRIFFITT J T, XIA Z, et al. Artificial intelligence-enabled studies on organoid and organoid extracellular vesicles [J]. *Biomater Transl*, 2024, 5(2): 93-4.
- [78] 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.
- [79] BAI L, WU Y, LI G, et al. AI-enabled organoids: construction, analysis, and application [J]. *Bioact Mater*, 2024, 31: 525-48.