



王霞, 清华大学药学院博士生导师, 特别研究员。研究方向为成体干细胞和再生医学。曾在*Cell*、*Nature*、*J Exp Med*、*Nat Commun*等学术刊物上发表论文30余篇, 担任中国食品药品检定研究院学术委员会委员、《中国科学: 生命科学》青年编委、中国衰老标志物研究联合体成员、中国遗传学会类器官分会委员、北京协和医院干细胞学委会委员等学术职务。主持国家重点研发计划、北京市自然科学基金重点基金、国际-清华大学国际科技合作项目、清华大学精准医学科研计划等多个项目。

## 类器官技术在组织再生中的应用与前景

张开惠<sup>#</sup> 郭利敏<sup>#</sup> 王霞<sup>\*</sup>  
(清华大学药学院, 北京 100084)

**摘要** 由于成体器官自我修复能力有限, 实体器官移植虽为终末期器官衰竭提供了有效治疗, 但受制于供体短缺及术后并发症。类器官技术凭借其结构与功能模拟优势, 正成为再生医学的重要工具。该综述系统探讨了类器官技术在组织再生中的关键作用与应用前景, 重点介绍了类器官在肠道、肝脏、胰腺等器官再生中的应用, 特别强调了血管化在提升类器官存活率和功能成熟中的关键作用。此外, 生物材料与去细胞化支架也在促进类器官结构稳定与移植整合方面发挥重要作用。尽管类器官技术在组织再生领域的应用前景广阔, 但仍面临诸多挑战, 类器官的功能性、稳定性以及临床应用的安全性和有效性有待进一步提升。类器官技术在未来组织修复和个性化治疗中具有强大的应用潜力, 有望为器官功能替代与疾病治疗提供新路径。

**关键词** 类器官; 组织再生; 移植; 再生医学

## Application and Prospect of Organoid Technology in Tissue Regeneration

ZHANG Kaihui<sup>#</sup>, GUO Limin<sup>#</sup>, WANG Xia<sup>\*</sup>

(School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

**Abstract** This review systematically explores the critical role and future prospects of organoid technology in tissue regeneration. Given the limited self-repair capacity of adult organs, solid organ transplantation remains an effective treatment for end-stage organ failure, yet it is constrained by donor shortages and postoperative complications. With its ability to mimic organ structure and function, organoid technology is emerging as a vital tool in regenerative medicine. This paper highlights the application of organoid transplantation in the regeneration of organs

收稿日期: 2025-07-14

接受日期: 2025-08-16

国家重点研发计划(批准号: 2021YFA1100103)资助的课题

<sup>#</sup>共同第一作者

\*通信作者。Tel: 010-62799515, E-mail: xiawang@mail.tsinghua.edu.cn

Received: July 14, 2025

Accepted: August 16, 2025

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (Grant No.2021YFA1100103)

<sup>#</sup>These authors contributed equally to this work

\*Corresponding author. Tel: +86-10-62799515, E-mail: xiawang@mail.tsinghua.edu.cn

such as the intestine, liver and pancreas, with particular emphasis on the importance of vascularization in enhancing organoid survival and functional maturation. Moreover, biomaterials and decellularized scaffolds also play a key role in supporting organoid structure and facilitating successful transplantation. Despite its broad potential in tissue regeneration, organoid technology still faces challenges, including improving functionality, stability, and clinical safety. Looking ahead, organoids hold great promise in tissue repair and personalized therapy, offering new avenues for organ replacement and disease treatment.

**Keywords** organoids; tissue regeneration; transplantation; regenerative medicine

许多成体器官在遭受损伤后,其自我修复的能力十分有限,这在很大程度上阻碍了受损器官的自然恢复和再生。面对终末期器官衰竭的挑战,实体器官移植能显著提高患者的生活质量和生存率。得益于医疗技术的不断进步,器官移植后的存活率已经达到了70%~80%。尽管手术成功率的提升为患者带来了希望,但器官捐献不足以及术后患者面临的心血管疾病和早逝的潜在风险都是制约移植医学发展的关键瓶颈<sup>[1]</sup>。因此,迫切需要开发新的治疗策略,以缓解器官短缺问题,改善患者的预后,促进受损器官的再生和修复,这是当前医学发展的重要社会需求。

近年来,为了实现类器官移植的临床应用,研究人员从多个角度探索策略,以提升类器官移植的治疗效果。首先,类器官移植后新生组织的血管化

是一个关键问题。由于缺乏血管系统,大型或复杂的类器官可能会在中心部位发生坏死,这限制了它们的生长和成熟。因此,促进类器官的血管化,不仅能够提高其在组织再生中的功能,也是实现其在临床治疗中应用的重要一步。此外,生物材料作为类器官培养和功能化中不可或缺的一部分,也发挥着至关重要的作用。合适的生物材料不仅能提供必要的力学支持和生物学信号,促进类器官的生长、分化和血管化,而且在类器官的递送和移植中也扮演着重要角色。由此可见,类器官的血管化及类器官与材料是目前组织再生领域的热门方向,这些方面的进展将大大增强类器官在再生医学中的应用潜力,因此本综述也将重点围绕类器官模型在组织再生中的应用、类器官血管化及类器官和材料这些方面展开讨论,如图1所示。虽然类器官在再生医学中

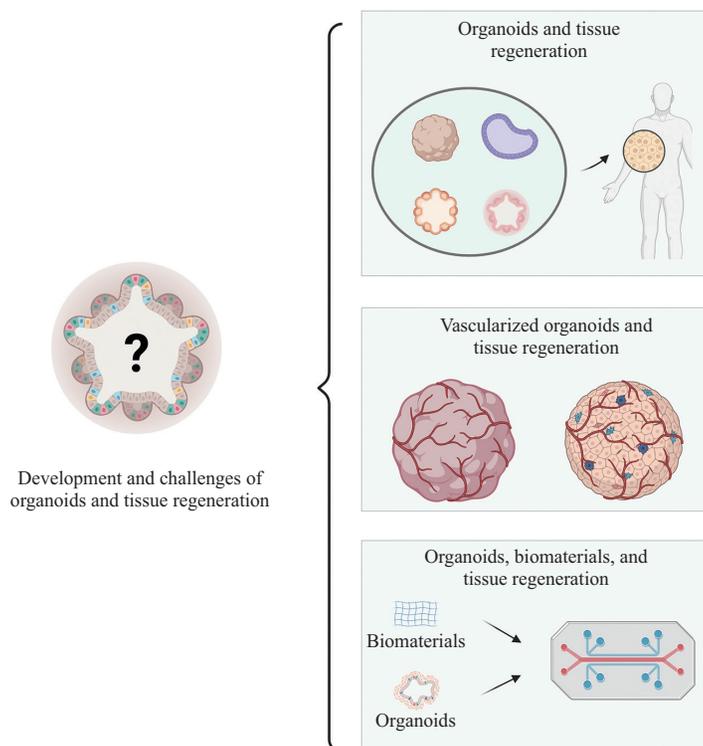


图1 类器官与组织再生的发展与挑战(该图由BioRender.com绘制)

Fig.1 Development and challenges of organoid and tissue regeneration (this figure was created with BioRender.com)

展现了巨大的临床应用潜力,但要实现其广泛应用,还需要克服一些关键挑战。这些挑战包括维持干细胞状态、实现大量干细胞的有效扩增、控制细胞在移植前后的状态、提高类器官的长期存活率和功能稳定性等。综上所述,类器官技术的发展为再生医学带来了巨大的潜力和希望。通过解决现有的挑战并进一步优化技术,类器官有望成为治疗各种疾病的有效手段,改善患者的生活质量并延长寿命。

## 1 类器官模型在特定组织器官再生中的应用

### 1.1 基于肠道类器官的组织再生

肠道上皮细胞具有更新速度快的特点,小肠每3~5天更新一次上皮细胞,结肠每5~7天更新一次上皮细胞,这是由位于肠黏膜隐窝基底部的少量肠道干细胞驱动的。这些肠道干细胞具有快速的自我更新能力,它们不仅能维持肠道的稳态,而且在面对损伤或疾病时,能够迅速响应,促进肠道的修复和再生<sup>[2]</sup>。这使得它们在医学移植疗法中,尤其是在类器官移植疗法中,展现出了巨大的应用前景。肠道类器官能够模拟体内肠道的功能和结构,通过将这些类器官移植到患者体内,可以为修复肠上皮,治疗某些肠道疾病提供新的治疗方案。

1.1.1 肠道类器官在炎症性肠病治疗中的应用  
慢性炎症性肠病表现为周期性的复发与缓解。溃疡性结肠炎和克罗恩病是炎症性肠病中两种最为常见的亚型。近年来,炎症性肠病的发病率呈现出明显的增长趋势,据估计,全球患病人数已从1990年的约330万上升至近1 000万<sup>[3]</sup>。炎症性肠病患者通常需要长期依赖药物治疗来实现症状的缓解和控制,然而,目前尚无有效的根治方法。炎症性肠病的一个关键病理机制是肠道屏障功能的破坏<sup>[4]</sup>,鉴于肠道屏障的重要性,促进肠道上皮伤口愈合已成为治疗的核心目标。

肠道类器官在炎症性肠病的治疗应用中展现出了巨大的潜力。它们可以直接促进肠道上皮的再生修复,加速黏膜愈合过程。肠道类器官的移植作为一种创新的治疗手段,已经在小鼠和人的肠上皮组织再生和功能恢复实验研究中取得显著成效,目前,肠道类器官治疗的临床试验已经开始,为炎症性肠病患者带来了新的希望和治疗选择。

在动物实验方面,YUI等<sup>[5]</sup>将类器官悬浮液通

过灌肠的方式移植到硫酸葡聚糖钠诱导的结肠炎小鼠的结肠中,移植后4周,类器官构成单层上皮,覆盖在表面受损的肠上皮组织上,形成功能和结构类似于天然肠上皮的再生组织,移植类器官的受体小鼠比未移植的对照组的体重增加,说明供体类器官在急性结肠炎中能起到缓解症状的治疗作用。此外,MIURA等<sup>[6]</sup>于2017年通过特定的转录因子组合(Hnf4a、Foxa3、Gata6和Cdx2)成功实现了小鼠成纤维细胞向诱导胎儿肠道祖细胞的直接重编程,并进一步使得这些重编程后的细胞分化成为具有肠道干细胞特性的诱导成体干细胞,两种诱导所得细胞分别培养形成的类器官移植到小鼠受损结肠组织后,都具有重建肠道上皮组织的能力。进一步地,2018年SUGIMOTO等<sup>[7]</sup>建立了人源结肠类器官在免疫缺陷小鼠结肠中的原位异种移植模型,证实了人结肠干细胞在异种环境中具有自我更新和分化能力,且能够形成功能与结构上接近人结肠隐窝的组织形态。移植后长达十个月的观察显示未出现肿瘤发生,说明该技术具有良好的遗传稳定性和安全性。

上述研究为首次类器官人体移植试验奠定了基础,2022年7月5日,东京医科齿科大学的研究人员在日本开展了一项开创性的临床研究(试验编号为jRCTb032190207),该研究将类器官首次移植到8名溃疡性结肠炎患者的结肠中,旨在修复患者受损的肠上皮,以达到治疗效果。移植过程采用结肠镜喷雾管将类器官分散于结肠黏膜表面,为确保手术的有效性和安全性,以及评估患者结肠组织学上的改善情况,研究团队为受试者安排了为期12个月的定期随访和检查,但截至目前尚无正式数据公开<sup>[8]</sup>。

综上所述,肠道类器官在炎症性肠病治疗中展现出显著潜力,多项动物实验已证实其可修复受损肠上皮、缓解症状且具有良好安全性,相关人体临床试验已启动,为炎症性肠病的再生修复治疗开辟了新路径。

1.1.2 肠道类器官在短肠综合征治疗中的应用  
短肠综合征是一种由于小肠长度显著减少导致消化吸收功能受损的疾病。该疾病的典型表现包括营养不良、腹泻、脱水和电解质失衡。当前,小肠移植是短肠综合征的主要治疗方案,但比其他器官移植更常出现移植排斥反应。面对这一挑战,科学家们正在积极探索肠道类器官的移植治疗潜力,以期开发出更为安全有效的替代疗法。在短肠综合征

的治疗研究中, SUGIMOTO等<sup>[9]</sup>利用小肠和结肠上皮之间的结构相似性, 通过类器官移植技术, 将小肠上皮类器官移植到结肠上皮中, 移植后的类器官在结肠中逐渐形成了具有类似成熟小肠的“隐窝-绒毛状”组织学结构, 诱导产生了“小肠化”结肠。将这种小肠化结肠移植到短肠综合征的大鼠模型中, 能有效改善短肠综合征大鼠的营养不良并提高其存活率, 并且小肠化结肠实现了血管化及神经元回路和肌肉层的自主神经支配, 为短肠综合征提供了一种可行的再生疗法, 也为基于自体类器官的再生医学提供了有力的概念证明<sup>[9]</sup>。

## 1.2 基于肝脏类器官的组织再生

肝脏作为代谢、合成、解毒等多种生命活动的中心器官, 其功能障碍可导致严重健康问题。终末期肝病的治疗长期依赖肝移植, 然而器官短缺、免疫排斥和手术并发症等问题限制了其广泛应用<sup>[10]</sup>。因此, 开发替代性再生治疗成为肝病治疗研究的关键方向。

“再生肝学”(hepatology of regeneration)正迅速发展为研究肝脏自我修复机制与再生策略的重要分支, 其旨在利用健康细胞修复或替代受损组织, 为患者提供新的治疗选择<sup>[11]</sup>。在再生医学的研究中, 所使用的细胞的特性对于治疗方法的有效性至关重要。值得注意的是, 肝类器官的出现为再生医学和转化应用提供了最佳的细胞来源。这些肝类器官不仅为生理学和病理生理学的研究提供了新的见解, 更为开发新型的治疗方法和药物提供了宝贵的实验材料。

### 1.2.1 肝实质细胞类器官与组织再生

肝脏是人体最大的实质性器官, 主要由肝实质细胞和胆管上皮细胞组成, 两者共同维持肝脏功能, 并在损伤后启动再生机制<sup>[12]</sup>。人体在遭受急性肝损伤的情况下, 主要依靠肝实质细胞迅速作出反应, 激活自身的再生机制来促进组织再生修复肝损伤。此时肝实质细胞的再生能力在急性肝损伤修复过程中表现得尤为明显和重要, 因此利用肝实质类器官来促进肝组织再生具有重要的意义。

PENG等<sup>[13]</sup>将3D培养的肝实质细胞移植至肝损伤小鼠模型, 证明了体外扩增的原代肝实质细胞具有强大的体内再生能力, 发现这些细胞可有效填补肝损伤区域, 约100天后占据了80%的肝实质区域, 并且移植细胞在宿主肝脏微环境中获得了成熟分

区特征。此外, 2018年胡慧丽团队<sup>[14]</sup>建立了小鼠和人原代肝实质细胞3D类器官长期培养系统。该研究建立的肝实质细胞来源的类器官保持了与成体肝实质细胞形态、细胞结构、基因表达特征和生理功能的高度一致, 并可稳定传代数月。单个肝实质细胞可形成包括祖细胞和肝实质细胞群的类器官, 能够模拟肝切除后的肝脏再生过程。人胚胎和成体肝实质细胞在体外传代后可在免疫缺陷小鼠的肝脏中定植和增殖。2024年惠利健团队<sup>[15]</sup>实现了大规模制备海藻酸钠微胶囊包裹的可增殖人肝实质细胞类器官, 并在80%肝切除和对乙酰氨基酚诱导的肝衰竭小鼠模型中证明了海藻酸钠微胶囊包裹可增殖的人肝实质细胞类器官腹腔移植的有效性。在小鼠术后肝衰竭中, 海藻酸钠微胶囊包裹的可增殖人肝实质细胞类器官通过维持肝-肠轴的稳态改善肝衰竭, 保护肠道屏障, 减少肠道来源的内毒素, 从而促进肝脏再生等机制来改善肝衰竭。最后, 研究团队验证了可增殖的人肝实质细胞的基因组稳定性及海藻酸钠微胶囊包裹的可增殖人肝实质细胞类器官移植的体内安全性, 为其正在进行的临床研究奠定了坚实的基础。

在安全性评估方面, 研究者主要采用动物长期随访、基因组与基因表达分析、功能及生理监测及影像学监控等手段。如KRUITWAGEN等<sup>[16]</sup>在犬模型中自体移植修复后的肝类器官, 2年随访未见异常增生或瘤样结构; SAMPAZIOTIS<sup>[17]</sup>等则将人胆管类器官植入离体的灌流肝脏中, 结果显示良好的整合能力且未见肿瘤形成; 此外, 多项研究通过染色体核型分析、肝癌标志物检测、干性与增殖标志物等方面评估类器官安全性, 证实成体来源类器官具有较高的基因稳定性和较低的致瘤风险。

综上所述, 尽管源自肝实质细胞的类器官在组织再生领域的应用尚处于早期阶段, 但此类肝实质细胞类器官模型无疑将为深入探究肝细胞再生机制、发掘肝脏祖细胞标志物、揭示肝脏疾病发生机制等关键基础研究问题提供不可或缺的技术支撑, 同时也为实现肝脏自体移植及推动个体化医疗的发展开辟了潜在途径。

### 1.2.2 胆管类器官与组织再生

胆道上皮细胞, 即胆管细胞, 不仅能够保护肝脏及其周围组织免受胆汁的细胞毒性, 还可以通过调节电解质、水和胆汁酸的含量来改变胆汁的组成, 并将其输送到小肠。

研究表明,当肝实质细胞再生能力受损时,胆管上皮细胞可作为肝脏祖细胞来介导肝再生<sup>[18]</sup>。胆管系统因其强大的再生潜能、在肝脏中的广泛分布以及通过微创技术易于获取的优势,成为了肝脏再生治疗领域的研究热点。

胆管病是一种影响胆道上皮的慢性进行性疾病,可引起纤维化和肝实质损伤,最终导致终末期肝病发生<sup>[19]</sup>。尽管胆管细胞在肝脏上皮细胞中的比例不到5%,但胆管疾病在成人肝脏疾病中却占据了25%至30%的比例,且高达70%的儿童肝移植与胆管疾病相关<sup>[11]</sup>。这一现状迫切要求开发新的治疗替代品,如细胞疗法。长期以来,胆管细胞的体外培养扩增技术不成熟,这一直是阻碍其在胆管疾病再生医学中应用的瓶颈。然而,胆管细胞类器官技术的发展已经成功克服了这一挑战,并为该领域带来了革命性的变化。

2013年,HUCH等<sup>[20]</sup>率先在Balb/c小鼠中植入了胆管衍生的类器官,这些类器官成功分化为功能性肝实质细胞。SAMPAZIOTIS等<sup>[21]</sup>进一步表明,当肝外胆管细胞类器官被移植到免疫缺陷的小鼠体内时,它们能够维持基因表达并表达关键的胆道标志物,进而自组织成胆管样结构并修复受损的胆道上皮,可以重建小鼠的肝外胆道树。为了将这一技术推向临床应用,SAMPAZIOTIS等<sup>[22]</sup>进一步建立了肝脏体外灌注模型,即将标记的胆管细胞类器官灌注到具有胆管损伤的人离体肝内胆管中,并结合体外常温灌注模型来维持含氧血液和营养物质的正常供应。结果显示,移植的类器官成功接合并再生了40%至85%的肝内胆管。SAMPAZIOTIS等<sup>[22]</sup>的研究进一步证明,与单纯的细胞移植相比,类器官培养是胆管细胞从分离应激中恢复并实现大规模扩增的关键,能够提供足够的细胞用于有效的组织修复。胆管类器官的体外灌注模型有望加速类器官移植技术的进一步人体试验和临床转化。

综上所述,肝实质细胞与胆管上皮细胞类器官培养技术的突破性进展,叠加再生医学领域的深度创新,为晚期肝病患者的生命质量改善带来了突破性希望。这些研究成果不仅与肝移植、胆管外科手术等临床实践形成深度联动,还为优化治疗策略提供了全新思路,更以扎实的科学证据夯实了类器官技术在肝脏再生领域的应用根基,为推动肝病治疗从“替代治疗”向“再生修复”转型注入了核心动力。

### 1.3 基于胰岛类器官的组织再生

胰腺是一个重要的消化和内分泌器官,主要由内分泌胰岛、外分泌腺泡和导管系统组成。其中,朗格汉斯胰岛中的 $\beta$ 细胞是唯一能够产生胰岛素的细胞,其再生能力有限,已被证实是糖尿病发展的关键因素之一<sup>[23]</sup>。糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢紊乱,可引发心血管疾病、肾衰竭、视力丧失甚至截肢等严重并发症。根据统计,2019年全球糖尿病患病率为9.3%(4.630亿人),预计到2045年将上升至12.2%(7.832亿人)<sup>[24]</sup>。

为缓解糖尿病症状,临床常采用外源性胰岛素给药,但该方法难以精准模拟生理性血糖调节,无法从根本上恢复胰岛功能<sup>[25]</sup>。因此,将功能性胰岛细胞移植以替代受损 $\beta$ 细胞,成为更具长期疗效的治疗策略之一<sup>[26]</sup>。目前已开展的同种异体胰岛移植虽能在一定程度上恢复胰岛素分泌功能,但在移植后5年内移植胰岛功能逐渐下降<sup>[27]</sup>,以及胰岛供体严重短缺<sup>[28]</sup>等问题都阻碍了其广泛的临床应用。因此探索可在体外高效诱导生成功能性 $\beta$ 细胞的策略成为糖尿病治疗领域的研究热点。鉴于干细胞研究和类器官技术的进步,制备用于糖尿病治疗的生物人工胰岛素类器官是解决胰岛短缺的一种有效策略<sup>[29]</sup>。

近年来,多个研究团队取得了关键进展。例如,HUANG等<sup>[30]</sup>通过NGN3与PDX1-MAFA诱导人胃干细胞分化,构建了具备 $\beta$ 细胞特征的胰岛素分泌类器官。该类器官移植至糖尿病小鼠后,能够长期存活并显著改善血糖水平,显示出良好的治疗潜力。此外,DU等<sup>[31]</sup>基于人多能干细胞构建了功能性胰岛类器官,其在小鼠和非人灵长类动物(猕猴)体内均展现出良好的血糖调控能力,猕猴门静脉内移植实验表明,类器官可有效恢复内源性胰岛素分泌,并降低外源性胰岛素依赖。然而,研究亦指出在长期随访中仍可能出现功能衰减,提示需进一步解决长期稳定性与免疫兼容问题。LIANG等<sup>[32]</sup>则优化了移植位点,将人源胰岛类器官植入猕猴腹部前直肌鞘下,显著提高了细胞存活率与成熟效率,同时有效控制血糖、减少低血糖发生,为未来人类移植提供了新方案。

临床方面,RAMZY等<sup>[33]</sup>开展了一项包括15名1型糖尿病患者的1/2期临床试验,评估了植入的多能干细胞衍生的胰腺内胚层细胞治疗1型糖尿病的

安全性和有效性。该研究结果显示植入的胰腺内胚层细胞无严重不良反应事件,能够成功存活并成熟为具有胰岛素分泌功能的成熟 $\beta$ 细胞,且这些细胞能够响应葡萄糖刺激。该研究证实了使用干细胞衍生细胞治疗糖尿病的潜力。邓宏魁与沈中阳团队<sup>[34]</sup>在*Cell*发表的首例化学诱导多能干细胞来源胰岛类器官自体移植研究中,一位病史长达11年的1型糖尿病患者移植后第75天起实现稳定脱离胰岛素注射,并在随访一年期间持续维持良好的血糖控制,且无移植相关异常发生。该移植采用腹部前直肌鞘下的新策略,相较于传统移植方式创伤更小且移植物更易监测,该研究为类器官治疗糖尿病的临床可行性提供了重要的人体实证基础,标志着再生医学从实验研究向临床转化迈出了关键一步<sup>[34]</sup>。

#### 1.4 其他类器官与组织再生

除上述肠道、肝脏、胰腺等典型组织中类器官在再生领域的应用外,其他组织来源的类器官移植研究同样为再生医学的拓展注入关键动力,并在实践中取得了一系列突破性进展。这些跨越不同组织类型的探索,不仅丰富了类器官技术的应用场景,更从多维度印证了其在修复受损组织、重建器官功能方面的普适性价值,为再生医学的全面发展提供了更广阔的视野与可能性。

CAO等<sup>[35]</sup>培养了来自人多能干细胞的人脑类器官,并将它们移植到中风的免疫缺陷小鼠的梗死核心区与周围梗死区的交界处。结果表明,类器官能稳定存活并分化为多种功能性神经元亚型,形成远端轴突投射并整合进宿主神经网络,从而显著改善小鼠的感觉与运动功能。脑类器官为研究脑发育与神经修复提供了新手段,具备重要科研与临床价值。

在皮肤组织再生方面,糖尿病足溃疡因高糖微环境影响,常伴伤口愈合障碍<sup>[36]</sup>。CHOUDHURY等<sup>[37]</sup>通过提高间充质干细胞中趋化因子受体Cxcr2的表达水平,构建3D皮肤类器官并将其移植至2型糖尿病小鼠慢性伤口。该类器官有效提高了伤口闭合率与再生能力。研究表明,Cxcr2过表达通过激活ERK1/2与STAT3通路,提升细胞增殖与转分化能力,促进伤口愈合,为慢性创面治疗提供了新策略。

此外,视网膜类器官<sup>[38]</sup>、肺芽类器官<sup>[39]</sup>、心脏类器官<sup>[40]</sup>与肾脏类器官<sup>[41]</sup>也在动物实验中展现出修复潜力,图2展示了不同类器官模型在特定组织器官

再生中的应用及发展阶段。随着类器官移植技术不断优化,其在多器官再生领域中的应用正逐步向临床转化迈进。

## 2 类器官血管化与组织再生

当类器官达到一定的大小和复杂度时,如果不能实现血管化,类器官中心很容易坏死。在器官发育过程中,血管通常同时生长,不仅滋养器官,还能够重塑器官。缺乏血管化限制了类器官的大小、复杂性、成熟度和功能。因此类器官血管化对于完善其在组织再生中的功能具有重要作用<sup>[42]</sup>。然而,不同类型的类器官对血管化的需求存在显著差异,阐明这种差异对优化类器官构建策略至关重要。本节概括了常见的类器官血管化策略,旨在为类器官的功能化成熟提供理论依据和技术参考。

### 2.1 胰岛类器官血管化与组织再生

胰岛因其内分泌功能需求而具有高度发达的血管网络。从生理功能角度看,胰岛类器官对血管化的依赖性较强<sup>[43]</sup>。在体外构建胰岛类器官时,若缺乏功能性血管网络,会导致细胞缺氧、营养供应不足,进而影响胰岛素的合成与分泌功能,无法准确模拟体内胰岛的生理状态和对血糖波动的响应<sup>[44]</sup>。因为胰岛类器官不仅需要由小动脉、毛细血管和小静脉组成的高度分层的微血管系统,用于营养运输和氧合,清除细胞代谢废物,而且还要依靠血管细胞和内分泌细胞之间的动态通信来影响它们的成熟和功能。因此移植后快速有效的血管形成在体外工程化胰岛类器官的植入、成熟及功能发挥中起着至关重要的作用。

高度灌注的器官通常用作胰岛类器官的移植部位,如肾囊、网膜。肾囊经常被用于啮齿动物研究,因为它便于移植物的植入和取出。WANG等<sup>[23]</sup>通过肾囊移植的方法,将由小鼠成体胰腺中的前体细胞培育的胰岛类器官移植到糖尿病小鼠模型中。这种长期培养的类器官在移植后能够快速成熟并显示出良好的血管化,宿主血糖调节能力也得到明显改善,与新鲜分离的胰岛移植效果相当。

对于大体积的胰岛类器官移植,网膜可作为替代移植部位。网膜位于腹腔内,覆盖在腹腔内脏器官的表面。网膜是一个高血管化的组织,含有丰富的血管和淋巴管,并且具有很好的血液供应。相较于传统的肾囊部位,网膜的解剖特点使其能够容

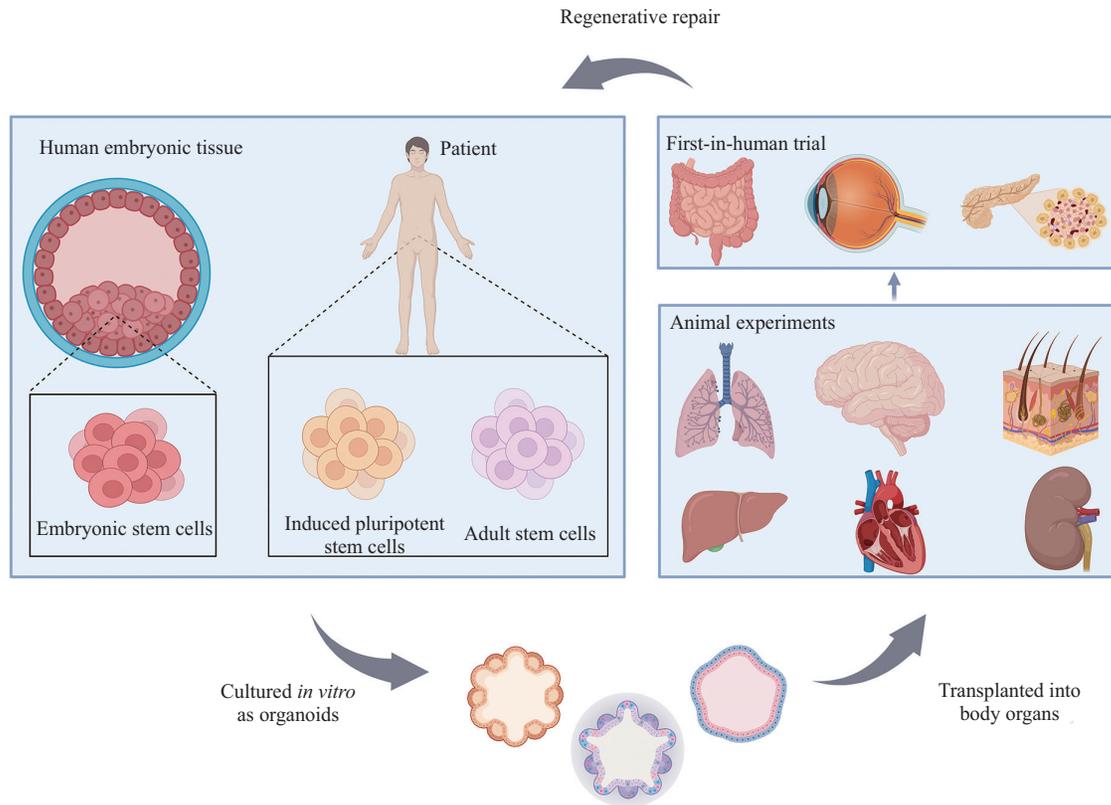


图2 类器官模型在特定组织器官再生中的应用(该图由BioRender.com绘制)

Fig.2 Application of organoid models in the regeneration of specific tissues and organs  
(this figure was created with BioRender.com)

纳大量大体积类器官移植,尤其在以逆转高血糖为目标的 研究中,针对大体积胰岛类器官或封装型胰岛类器官的移植需求,网膜部位的适用性更为突出,为解决移植物体积限制与功能实现的核心难题提供了重要思路<sup>[45]</sup>。

对于胰岛类器官血管化的其他手段,曾艺教授团队<sup>[23]</sup>在 *Cell* 报道中创新性地 将蛋白 C 受体阳性成体干细胞与内皮细胞共培养,成功构建功能性胰岛类器官,被视作早期采用内皮细胞混合培养策略实现胰岛类器官血管化的经典案例,该类器官在结构和功能上高度接近胰岛,这些类器官能够响应葡萄糖刺激分泌胰岛素,并且在移植到糖尿病小鼠模型后成功恢复血糖水平,挽救病鼠的糖尿病表型。2025 年发表的一项研究也表明,内皮细胞来源的外泌体和基质蛋白能够促进胰岛类器官  $\beta$  细胞的钙离子信号转导和胰岛素分泌,揭示内皮细胞在胰岛类器官功能成熟中的关键作用<sup>[46]</sup>。

近年来,胰岛类器官在生物工程优化及血管化技术领域的突破性进展,为其通过临床移植实现糖尿病逆转提供了扎实的理论支撑与实践基础。然而,

这一前沿技术在迈向临床转化的过程中,仍面临诸多亟待攻克 的挑战。例如,提高类器官体外分化效率、优化移植部位、提高植入胰岛类器官的长期存活率 和功能等。未来还需要优化类器官培育体系并通过严格的非人灵长类动物或人体试验进一步改善胰岛类器官疗法的长期安全性和治疗效果。

## 2.2 脑类器官的血管化与组织再生

尽管脑类器官在模拟人类大脑发育方面具有重要价值,但其缺乏功能性血管系统仍是当前的主要限制因素之一<sup>[47]</sup>。血管不仅负责氧气和营养物质的输送,还在神经分化、细胞迁移及神经网络形成中起调控作用<sup>[48]</sup>。脑类器官血管系统的缺失导致脑类器官在分化过程中细胞间通讯不完全,从而严重限制了神经元的功能和网络成熟度。因此,脑类器官的血管化非常关键。

PHAM 等<sup>[49]</sup>将患者诱导多能干细胞衍生的内皮细胞与脑类器官共培养,体外共培养 3~5 周后,脑类器官中形成血管样结构,将其移植至免疫缺陷小鼠后亦检测到人 CD31 阳性血管。该方法为脑类器官血管化提供了可行的策略,有助于提高脑类器官的

存活率和功能性,并为未来的细胞治疗和再生医学提供了新的策略。MANSOUR等<sup>[50]</sup>则将发育40~50天的脑类器官植入5周龄免疫缺陷小鼠的大脑皮层。结果显示宿主血管成功长入类器官组织,在此过程中,类器官内的神经元表现出结构成熟并延伸出轴突,同时伴随胶质细胞的分化与生成,进一步地,成熟神经元之间建立了功能性突触连接,并在电生理检测中记录到明确的活动信号。该技术显著提高了脑类器官的存活率及组织整合能力。

脑类器官血管化技术的进展,不仅增强了其生理功能模拟能力<sup>[51]</sup>,也为大脑疾病建模、神经发育研究及再生医学应用提供了新的实验平台<sup>[52]</sup>。

### 2.3 肾脏类器官血管化与组织再生

肾脏类器官大多是由多能干细胞在体外经过诱导分化而形成的三维结构<sup>[53]</sup>。肾脏类器官含有多种细胞类型,可形成肾单位结构,即肾脏功能单位,能够有效用于肾脏发育、遗传疾病和感染的研究<sup>[54]</sup>。在人体中,肾脏主要负责血液过滤和尿液排泄,其正常运作依赖于一个复杂而密集的血管网络,以支持肾小球和肾小管的结构和功能。然而由于肾脏类器官缺乏这种血管网络,因此在体外培养的肾脏类器官的大小和功能都受到了限制<sup>[55]</sup>。为了构建功能性的肾脏类器官,确保其具备完善的血液供应是至关重要的<sup>[56]</sup>。

VAN DEN BERG等<sup>[57]</sup>将人源肾脏类器官移植至免疫缺陷小鼠肾囊中,发现其随着时间推移体积增大,并形成成熟的肾小球与肾小管结构,同时检测到宿主内皮细胞的渗透和血管生成。虽然类器官内结构排列尚不如天然肾脏有序,但已展现出一定成熟度,显示其在疾病治疗中的潜力。FRANCIPANE等<sup>[53]</sup>提出创新的移植方案,将人肾类器官移植至小鼠空肠淋巴结中。实验显示类器官能与宿主血管系统整合,并在数周内形成肾小球样结构和近曲小管。虽然分化中出现少量软骨组织,但该方法为类器官移植提供了新的位点选择。在模型优化方面,KAISTO等<sup>[58]</sup>将类器官移植至鸡胚卵黄膜以促进血管化,虽然操作简便且便于观察,但其支持时间有限。为延长观察周期,KONING等<sup>[59]</sup>将肾类器官移植至鸡胚体腔中,促进了与宿主血管的融合,形成了嵌合血管网络,并在15天内维持了鸡胚发育,为长期研究提供了新模型。

综上,多项研究通过小鼠肾囊、空肠淋巴结及

鸡胚卵黄膜、体腔等不同移植位点,探索人源肾脏类器官的发育与血管化。目前虽存在结构排列欠有序、分化异常或支持时间有限等问题,但这些肾脏类器官均展现出一定的成熟度及与宿主血管整合的能力,为相关研究提供了新方案。

### 2.4 皮肤类器官血管化与组织再生

相较于胰岛类器官、脑类器官和肾脏类器官,皮肤类器官对血管化的要求则相对可控。皮肤类器官的主要结构包括表皮和真皮层,其功能更多与屏障保护、表皮分化相关。体外构建的皮肤类器官若用于研究表皮再生、伤口愈合的早期过程,或评估药物对皮肤屏障功能的影响,在缺乏完整血管网络的情况下,也能实现部分研究目标。当然,随着研究需求的深入,皮肤类器官对血管化的要求会相应提高。

皮肤血管化是伤口愈合过程中的关键环节,它不仅为新生组织提供必要的氧气和营养物质,还有助于清除废物,加速伤口愈合。EBNER-PEKING等<sup>[60]</sup>利用成体干细胞和诱导多能干细胞来源的前体细胞,开发了一种自组装技术,能够在体外条件下快速形成三维皮肤类器官。这些类器官在特定的培养基中通过细胞的自然相互作用和信号传递自行组织,模拟了皮肤的结构和功能。进一步的体内研究表明,这些皮肤类器官能够在免疫缺陷小鼠模型中形成功能性皮肤,并且与小鼠的血管系统成功融合,显示出良好的血管化能力,这证实了皮肤类器官在皮肤再生中的潜力,为治疗大面积皮肤损伤、烧伤和慢性伤口提供了新的希望。HSU等<sup>[61]</sup>利用成人脂肪来源的干细胞自组装形成类器官,并与壳聚糖-透明质酸膜结合使用,将其移植入大鼠受损皮肤后,促进了大鼠的伤口愈合。研究发现,与单独的一类器官移植相比,这种组装的类器官可以在体外表达更多的迁移相关细胞因子,并且在体内显示出更快的伤口愈合速度和更高的血管生成率,表明它们在皮肤组织工程和伤口再生方面具有潜在的应用价值。

### 2.5 肝脏类器官血管化与组织再生

肝脏类器官对血管化的需求主要来自肝组织高度的代谢、滤过功能。体外培养的肝类器官若缺乏功能性毛细血管网,易出现中心缺氧、代谢堆积和成熟停滞,限制其体积、结构复杂性与药物代谢功能<sup>[62]</sup>。研究表明,肝类器官血管化可通过与内皮细胞和间充质细胞共培养实现,并在移植后迅速与

宿主循环对接<sup>[63]</sup>。近年来,有研究开始探索在类器官构建过程中,非依赖移植而是直接通过诱导内源血管生成,即同步在体外形成血管结构的策略,如ZHU等<sup>[64]</sup>构建了一种血管化肝微组织模型,通过将iPSC分化的肝细胞与内皮细胞和间充质细胞三维共培养,形成了具备毛细血管样网络的类器官,该类器官不仅在体外表现出更高的白蛋白分泌、药物代谢及胆汁酸转运等成熟功能,还在移植后能迅速与宿主血管发生吻合,实现功能维持。

总体来看,血管化类器官正成为类器官研究和应用的重要突破口。它不仅改善了类器官的生理模拟能力,也为疾病建模、药物筛选和个性化再生治疗提供了关键支撑<sup>[65]</sup>。此外,明确不同类器官对血管化需求的差异,可为优化其构建策略提供重要依据:既能避免因盲目追求高血管化而增加实验难度与成本,又能提高类器官模型的针对性和可靠性。例如,开展糖尿病药物筛选时,需重点优化胰岛类器官的血管化方案;而进行皮肤化妆品刺激性测试时,则可简化皮肤类器官的血管化步骤<sup>[66]</sup>。

### 3 类器官、材料与组织再生

#### 3.1 材料对类器官移植的功能性优化

类器官与生物材料基质的结合为组织再生领域提供了有力的技术手段。通过模拟体内的微环境,材料基质能够增强细胞的黏附、增殖与分化能力,从而显著提升类器官的生长效率及功能成熟度。基质材料的核心功能在于为类器官在体内外的生长和发育提供稳定的支撑。

FINKBEINER等<sup>[67]</sup>报道,肠道类器官能够成功填充人工聚乙醇酸/聚L-乳酸管状支架,且移植到小鼠体内后,不仅存活率较高,肠上皮结构也能有效形成并维持。随后,LIU等<sup>[68]</sup>研究进一步表明聚乙醇酸/聚L-乳酸和聚己内酯作为支架材料,能有效支持小鼠肠上皮类器官的生长与成熟。该类器官与支架结合后,在小鼠体内形成了结构和功能接近天然肠道的新生黏膜组织。CRUZ-ACUÑA等<sup>[69]</sup>首次应用四臂聚乙二醇马来酰亚胺合成水凝胶作为载体,实现了人肠道类器官向免疫缺陷小鼠结肠黏膜损伤区域的精准递送。该水凝胶通过原位聚合形成稳定的三维支架,显著促进了伤口的闭合并实现了完整的人体组织再上皮化。

优质的基质材料对类器官功能性如类器官的

血管化也至关重要。CAPELING等<sup>[70]</sup>利用未修饰的天然海藻酸盐,通过钙离子交联制备微孔水凝胶系统,封装人肠道类器官并将该海藻酸盐水凝胶支持的类器官移植至免疫缺陷小鼠体内。研究结果显示,该海藻酸盐水凝胶支持的类器官在植入效率及成熟度上与Matrigel基质培养的类器官相当,同时促进了血管灌注及肌纤维再生。

综上所述,优化类器官生物材料设计及其与细胞外基质的相互作用,能够显著改善类器官的生长环境和功能整合,为组织再生和临床移植提供了坚实的基础。

#### 3.2 去细胞化支架与类器官组织再生

去细胞化支架是通过精细的去细胞化工艺,从动物或植物组织中提取细胞外基质,在去除细胞成分的同时保留原始组织的三维结构及生物化学特性。该技术有效降低了免疫原性和病原体传播风险,同时保持了支架的生物相容性。去细胞化支架具备多孔且高度通透的结构,有利于氧气与营养物质的交换,且其可塑性使其能够适应多种组织工程的应用需求。在类器官培养及移植领域,去细胞化支架作为高生物相容性的基质,促进类器官的成熟与血管化,提升移植组织的存活率并促进对应组织的功能恢复,展现出极高的应用潜力<sup>[69]</sup>。

2011年,BAPTISTA等<sup>[71]</sup>基于全器官去细胞化技术,制备了具有完整血管网络的肝脏支架。通过再细胞化人胎肝细胞和人脐静脉内皮细胞,构建出具有肝脏特征的类器官。该类器官不仅在体外表达肝实质细胞及胆管上皮细胞标志物,移植至大鼠模型后亦显示良好的血管网络力学强度及血流动力学特性,为未来生物工程肝脏的临床应用奠定了基础。

MERAN等<sup>[72]</sup>结合肠道类器官与组织工程,开发了个性化治疗肠衰竭的策略。该研究团队从儿科患者采集细胞,构建自体空肠类器官,并采用高效去细胞化技术制备保留胶原蛋白及纳米结构的生物支架,该支架无细胞残留,适合类器官附着与生长。空肠类器官在该支架上体外扩增良好,移植至小鼠肾囊或皮下两周内形成稳定的管腔结构,表现出较高存活率和功能活性,为个性化空肠移植构建提供了可行路径。此外,该研究团队提出将去细胞化结肠支架与患者自体空肠类器官结合,构建具备小肠功能的移植体,针对保留结肠的短肠综合征患者,期望实现肠道功能恢复及神经肌肉功能和血管系统的

重建。

尽管去细胞化支架技术取得显著进展,仍面临诸多挑战,包括确保移植物的长期存活、优化再细胞化方法及改善血液灌注效率等。未来研究将重点聚焦于这些难题的突破,以推动该技术在临床上的广泛应用。

## 4 类器官与组织再生挑战以及展望

### 4.1 不足与挑战

类器官技术在再生医学领域发展迅速,展现了模拟复杂器官结构与功能的巨大潜力。目前,类器官已广泛应用于人类疾病模型构建、药物筛选及毒性评估,为相关研究提供了高度生理相关的平台<sup>[73]</sup>。尽管类器官技术在组织再生领域已经取得了一定的进展,但类器官应用于组织再生的过程中依然面临诸多挑战<sup>[74]</sup>,主要体现在以下几个方面。

**4.1.1 免疫排斥和安全性** 类器官培养通常依赖异种来源基质(如小鼠骨肉瘤细胞基质胶),存在潜在的免疫排斥反应<sup>[75]</sup>及病原传播风险<sup>[76]</sup>。尽管部分研究通过动物长期随访、基因组稳定性检测及标志物分析验证了成体来源类器官的基因稳定性及低致癌风险<sup>[16]</sup>,并报道了人体移植案例中未见异常反应<sup>[34]</sup>,但现有安全性研究覆盖面仍有限,系统性评估类器官移植物的致癌风险亟需加强。

**4.1.2 血管化及神经网络的缺失** 血管化与神经化是类器官获得充分营养供给、实现复杂生理功能及高效信号转导的前提<sup>[77]</sup>。然而,当前类器官在体外构建过程中,血管系统和神经网络的形成仍面临显著局限。一方面,血管网络的拓扑复杂度、结构稳定性及功能成熟度难以精准调控;内源性血管生成的时空调节机制尚未明晰,导致人工诱导的血管系统与宿主循环网络整合效率低下。另一方面,缺乏功能完备的神经网络使类器官难以实时整合微环境刺激并产生适应性反应,从而限制了其与天然器官在生理协同水平上的匹配度。血管化与神经化的双重不足已成为制约类器官在临床移植治疗及精准生理模拟中广泛应用的关键瓶颈。

**4.1.3 类器官移植后功能的有限性** 尽管类器官能部分重现器官结构,其功能完整性尚未达到天然器官水平。移植后,类器官细胞的存活、增殖及与宿主组织的生理连接仍存在技术难题,限制了类器官在临床再生修复中的效果。此外,类器官规模的

扩展能力不足,难以满足大型器官替代的需求,且部分器官功能的精准重现仍面临挑战<sup>[78]</sup>。

**4.1.4 伦理及监管体系的不完善** 类器官涉及胚胎干细胞等敏感的细胞来源<sup>[79]</sup>,需严格遵循合法采集、知情同意及数据保护等伦理规范。当前伦理监管体系尚未完全覆盖类器官研发与应用的复杂性,技术发展速度与监管框架之间存在脱节,亟需国家层面出台统一的伦理指导方针和技术标准,以保障研究的合规性和安全性<sup>[80]</sup>。

### 4.2 展望

干细胞衍生的三维类器官培养为再生医学领域开辟了新的治疗途径,具有广阔的临床应用前景。尽管现阶段类器官相较天然器官仍显不成熟<sup>[79]</sup>,但其作为器官替代的潜力不容忽视。未来,类器官移植有望成为安全有效的再生修复及部分器官替代手段<sup>[81]</sup>。

随着技术进步,个性化类器官有望有效克服异体移植的免疫排斥问题<sup>[82]</sup>。确保类器官生产和应用过程遵循伦理和法律法规,获得社会公众理解和支持,是其临床转化的关键。未来研究应致力于类器官的大规模、均一化生产,提升生产效率和降低成本,以推动其广泛应用。

目前,类器官技术虽处于发展初期,但其在再生医学领域展现出的巨大潜力已引起广泛关注<sup>[83]</sup>。随着类器官模型的不断优化、移植机制的深入解析及跨学科协作的加强,类器官技术的临床转化进程将加速。整合生物学、材料科学、工程学及计算机科学等多领域知识,将促进高效、安全且经济的类器官生产与应用方法的发展<sup>[84]</sup>。此外,类器官技术的进步亦将推动个性化和精准医疗的发展,为患者提供定制化的治疗方案<sup>[85]</sup>。最终,类器官有望在治疗多种疾病和器官损伤中发挥重要作用,推动再生医学领域的革命性突破。

## 参考文献 (References)

- [1] TEN HAVE H, PATRÃO NEVES M D C. Regenerative medicine [M]. Dictionary of global bioethics. Cham, Switzerland: Springer, 2021: 881.
- [2] BARKER N. Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(1): 19-33.
- [3] AGRAWAL M, CHRISTENSEN H S, BOGSTED M, et al. The rising burden of inflammatory bowel disease in denmark over two decades: a nationwide cohort study [J]. Gastroenterology, 2022, 163(6): 1547-54, e5.

- [4] SOMMER K, WIENDL M, MULLER T M, et al. Intestinal mucosal wound healing and barrier integrity in ibd-crosstalk and trafficking of cellular players [J]. *Front Med*, 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.643973.
- [5] YUI S, NAKAMURA T, SATO T, et al. Functional engraftment of colon epithelium expanded *in vitro* from a single adult Igr5(+) stem cell [J]. *Nat Med*, 2012, 18(4): 618-23.
- [6] MIURA S, SUZUKI A. Generation of mouse and human organoid-forming intestinal progenitor cells by direct lineage reprogramming [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21(4): 456-71, e5.
- [7] SUGIMOTO S, OHTA Y, FUJII M, et al. Reconstruction of the human colon epithelium *in vivo* [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(2): 171-6, e5.
- [8] HAMMERHØJ A, CHAKRAVARTI D, SATO T, et al. Organoids as regenerative medicine for inflammatory bowel disease [J]. *iScience*, 2024, doi: 10.1016/j.isci.2024.110118.
- [9] SUGIMOTO S, KOBAYASHI E, FUJII M, et al. An organoid-based organ-repurposing approach to treat short bowel syndrome [J]. *Nature*, 2021, 592(7852): 99-104.
- [10] MESSINA A, LUCE E, HUSSEIN M, et al. Pluripotent-stem-cell-derived hepatic cells: hepatocytes and organoids for liver therapy and regeneration [J]. *Cells*, 2020, doi: 10.3390/cells9020420.
- [11] JALAN-SAKRIKAR N, BREVINI T, HUEBERT R C, et al. Organoids and regenerative hepatology [J]. *Hepatology*, 2023, 77(1): 305-22.
- [12] OLGASI C, CUCCI A, FOLLENZI A. Ipsc-derived liver organoids: a journey from drug screening, to disease modeling, arriving to regenerative medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6215.
- [13] PENG W C, LOGAN C Y, FISH M, et al. Inflammatory cytokine tnfa promotes the long-term expansion of primary hepatocytes in 3d culture [J]. *Cell*, 2018, 175(6): 1607-19, e15.
- [14] 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.
- [15] YUAN X, WU J, SUN Z, et al. Preclinical efficacy and safety of encapsulated proliferating human hepatocyte organoids in treating liver failure [J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(4): 484-98, e5.
- [16] KRUITWAGEN H S, FIETEN H, PENNING L C. Towards bioengineered liver stem cell transplantation studies in a preclinical dog model for inherited copper toxicosis [J]. *Bioengineering*, 2019, doi: 10.3390/bioengineering6040088.
- [17] SAMPAZIOTIS F, JUSTIN A W, TYSOE O C, et al. Reconstruction of the mouse extrahepatic biliary tree using primary human extrahepatic cholangiocyte organoids [J]. *Nat Med*, 2017, 23(8): 954-63.
- [18] GADD V L, ALEKSIEVA N, FORBES S J. Epithelial plasticity during liver injury and regeneration [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(4): 557-73.
- [19] BABBONI S, VACCA P G, SIMONINI L, et al. Cholangiocyte organoids: the new frontier in regenerative medicine for the study and treatment of cholangiopathies [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(6): 1804.
- [20] HUCH M, DORRELL C, BOJ S F, et al. *In vitro* expansion of single Igr5<sup>+</sup> liver stem cells induced by wnt-driven regeneration [J]. *Nature*, 2013, 494(7436): 247-50.
- [21] SAMPAZIOTIS F, JUSTIN A W, TYSOE O C, et al. Reconstruction of the mouse extrahepatic biliary tree using primary human extrahepatic cholangiocyte organoids [J]. *Nat Med*, 2017, 23(8): 954-63.
- [22] 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.
- [23] WANG D, WANG J, BAI L, et al. Long-term expansion of pancreatic islet organoids from resident procr(+) progenitors [J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1198-211, e19.
- [24] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. Idf diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [25] ROEP B O, THOMAIDOU S, VAN TIENHOVEN R, et al. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the beta-cell (do not blame the immune system?) [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(3): 150-61.
- [26] RICKELS M R, ROBERTSON R P. Pancreatic islet transplantation in humans: recent progress and future directions [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(2): 631-68.
- [27] SHAPIRO A M, POKRYWCZYNSKA M, RICORDI C. Clinical pancreatic islet transplantation [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(5): 268-77.
- [28] MARTIN D, ALBERTI P, DEMARTINES N, et al. Whole-organ pancreas and islets transplantations in uk: an overview and future directions [J]. *J Clin Med*, 2023, doi: 10.3390/jcm12093245.
- [29] HOGREBE N J, ISHAHAK M, MILLMAN J R. Developments in stem cell-derived islet replacement therapy for treating type 1 diabetes [J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(5): 530-48.
- [30] HUANG X, GU W, ZHANG J, et al. Stomach-derived human insulin-secreting organoids restore glucose homeostasis [J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(5): 778-86.
- [31] DU Y, LIANG Z, WANG S, et al. Human pluripotent stem-cell-derived islets ameliorate diabetes in non-human primates [J]. *Nat Med*, 2022, 28(2): 272-82.
- [32] LIANG Z, SUN D, LU S, et al. Implantation underneath the abdominal anterior rectus sheath enables effective and functional engraftment of stem-cell-derived islets [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(1): 29-40.
- [33] RAMZY A, THOMPSON D M, WARD-HARTSTONGE K A, et al. Implanted pluripotent stem-cell-derived pancreatic endoderm cells secrete glucose-responsive c-peptide in patients with type 1 diabetes [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(12): 2047-61, e5.
- [34] WANG S, DU Y, ZHANG B, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient [J]. *Cell*, 2024, 187(22): 6152-64, e18.
- [35] CAO S Y, YANG D, HUANG Z Q, et al. Cerebral organoids transplantation repairs infarcted cortex and restores impaired function after stroke [J]. *NPJ Regenerative Med*, 2023, 8(1): 27.
- [36] AITCHESON S M, FRENTIU F D, HURN S E, et al. Skin wound healing: normal macrophage function and macrophage dysfunction in diabetic wounds [J]. *Molecules*, 2021, doi: 10.3390/molecules26164917.
- [37] CHOUDHURY S, DHOKE N R, CHAWLA S, et al. Bioengineered msc(cxcr2) transdifferentiated keratinocyte-like cell-derived organoid potentiates skin regeneration through erk1/2 and

- stat3 signaling in diabetic wound [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 172.
- [38] MCLELLAND B T, LIN B, MATHUR A, et al. Transplanted hesc-derived retina organoid sheets differentiate, integrate, and improve visual function in retinal degenerate rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(6): 2586-603.
- [39] CHEN Y W, HUANG S X, DE CARVALHO A, et al. A three-dimensional model of human lung development and disease from pluripotent stem cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(5): 542-9.
- [40] TAN Y, COYLE R C, BARRS R W, et al. Nanowired human cardiac organoid transplantation enables highly efficient and effective recovery of infarcted hearts [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(31): eadf2898.
- [41] KIM J W, NAM S A, YI J, et al. Kidney decellularized extracellular matrix enhanced the vascularization and maturation of human kidney organoids [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(15): 2103526.
- [42] MA X, LI H, ZHU S, et al. Angiorganoid: vitalizing the organoid with blood vessels [J]. *Vasc Biol*, 2022, 4(1): R44-R57.
- [43] TAKAHASHI Y, SEKINE K, KIN T, et al. Self-condensation culture enables vascularization of tissue fragments for efficient therapeutic transplantation [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(6): 1620-9.
- [44] MEIVAR-LEVY I, ZOABI F, NARDINI G, et al. The role of the vasculature niche on insulin-producing cells generated by transdifferentiation of adult human liver cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 53.
- [45] NIJNS J R, DE MESMAEKER I, SUENENS K G, et al. Comparison of omentum and subcutis as implant sites for device-encapsulated human ipsc-derived pancreatic endoderm in nude rats [J]. *Cell Transplant*, 2023, doi: 10.1177/09636897231167323.
- [46] JUN Y, NGUYEN-NGOC K V, SAI S, et al. Engineered vasculature induces functional maturation of pluripotent stem cell-derived islet organoids [J]. *Dev Cell*, 2025, doi: 10.1016/j.devcel.2025.04.024.
- [47] MCMURTREY R J. Analytic models of oxygen and nutrient diffusion, metabolism dynamics, and architecture optimization in three-dimensional tissue constructs with applications and insights in cerebral organoids [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2016, 22(3): 221-49.
- [48] SCHÖNDORF D C, AURELI M, MCALLISTER F E, et al. Ipse-derived neurons from gba1-associated parkinson's disease patients show autophagic defects and impaired calcium homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 4028.
- [49] PHAM M T, POLLOCK K M, ROSE M D, et al. Generation of human vascularized brain organoids [J]. *Neuroreport*, 2018, 29(7): 588-93.
- [50] MANSOUR A A, GONÇALVES J T, BLOYD C W, et al. An in vivo model of functional and vascularized human brain organoids [J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(5): 432-41.
- [51] CAKIR B, XIANG Y, TANAKA Y, et al. engineering of human brain organoids with a functional vascular-like system [J]. *Nat Methods*, 2019, 16(11): 1169-75.
- [52] RAO R C, STERN J H, TEMPLE S. The eyeball's connected to the brain ball [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(10): 1675-7.
- [53] TAKASATO M, ER P X, CHIU H S, et al. Kidney organoids from human ipsc cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis [J]. *Nature*, 2015, 526(7574): 564-8.
- [54] KONOUE R, MORIZANE R. Strategies for improving vascularization in kidney organoids: a review of current trends [J]. *Biology*, 2023, 12(4): 503.
- [55] LOW J H, LI P, CHEW E G Y, et al. Generation of human psc-derived kidney organoids with patterned nephron segments and a de novo vascular network [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(3): 373-87, e9.
- [56] HIRATSUKA K, MIYOSHI T, KROLL K T, et al. Organoid-on-a-chip model of human arpkd reveals mechanosensing pathomechanisms for drug discovery [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(38): eabq0866.
- [57] VAN DEN BERG C W, RITSMA L, AVRAMUT M C, et al. Renal subcapsular transplantation of psc-derived kidney organoids induces neo-vasculogenesis and significant glomerular and tubular maturation *in vivo* [J]. *Stem Cell Rep*, 2018, 10(3): 751-65.
- [58] KAISTO S, SAARELA U, DÖNGES L, et al. Optimization of renal organoid and organotypic culture for vascularization, extended development, and improved microscopy imaging [J]. *J Vis Exp*, 2020, (157): e60995.
- [59] KONING M, DUMAS S J, AVRAMUT M C, et al. Vasculogenesis in kidney organoids upon transplantation [J]. *NPJ Regenerative Med*, 2022, 7(1): 40.
- [60] EBNER-PEKING P, KRISCH L, WOLF M, et al. Self-assembly of differentiated progenitor cells facilitates spheroid human skin organoid formation and planar skin regeneration [J]. *Theranostics*, 2021, 11(17): 8430-47.
- [61] HSU S H, HSIEH P S. Self-assembled adult adipose-derived stem cell spheroids combined with biomaterials promote wound healing in a rat skin repair model [J]. *Wound Repair Regen*, 2015, 23(1): 57-64.
- [62] TAKEBE T, KOIKE N, SEKINE K, et al. engineering of human hepatic tissue with functional vascular networks [J]. *Organogenesis*, 2014, 10(2): 260-7.
- [63] 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.
- [64] ZHU L, LIU S, YANG Z, et al. Construction of vascularized liver microtissues recapitulates angiocrine-mediated hepatocytes maturation and enhances therapeutic efficacy for acute liver failure [J]. *Bioact Mater*, 2025, doi: 10.1016/j.bioactmat.2025.04.030.
- [65] GREBENYUK S, RANGA A. Engineering organoid vascularization [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, doi: 10.3389/fbioe.2019.00039.
- [66] LIU H, ZHANG X, LIU J, et al. Vascularization of engineered organoids [J]. *BME Mater*, 2023, 1(3): e12031.
- [67] FINKBEINER S R, FREEMAN J J, WIECK M M, et al. Generation of tissue-engineered small intestine using embryonic stem cell-derived human intestinal organoids [J]. *Biol Open*, 2015, 4(11): 1462-72.
- [68] LIU Y, NELSON T, CHAKROFF J, et al. Comparison of polyglycolic acid, polycaprolactone, and collagen as scaffolds for the production of tissue engineered intestine [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2019, 107(3): 750-60.
- [69] CRUZ-ACUNA R, QUIROS M, FARKAS A E, et al. Synthetic hydrogels for human intestinal organoid generation and colonic wound repair [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(11): 1326-35.
- [70] CAPELING M M, CZERWINSKI M, HUANG S, et al. Non-adhesive alginate hydrogels support growth of pluripotent stem

- cell-derived intestinal organoids [J]. *Stem Cell Rep*, 2019, 12(2): 381-94.
- [71] BAPTISTA P M, SIDDIQUI M M, LOZIER G, et al. The use of whole organ decellularization for the generation of a vascularized liver organoid [J]. *Hepatology*, 2011, 53(2): 604-17.
- [72] MERAN L, MASSIE I, CAMPINOTI S, et al. Engineering transplantable jejunal mucosal grafts using patient-derived organoids from children with intestinal failure [J]. *Nat Med*, 2020, 26(10): 1593-601.
- [73] GASPARINI S J, LLONCH S, BORSCH O, et al. Transplantation of photoreceptors into the degenerative retina: current state and future perspectives [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.11.001.
- [74] GAGLIARDI G, M'BAREK K B, CHAFFIOL A, et al. Characterization and transplantation of cd73-positive photoreceptors isolated from human ipsc-derived retinal organoids [J]. *Stem Cell Rep*, 2018, 11(3): 665-80.
- [75] XU H, WANG B, ONO M, et al. Targeted disruption of hla genes via crispr-cas9 generates ipscs with enhanced immune compatibility [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(4): 566-78,e7.
- [76] SCHUTGENS F, CLEVERS H. Human organoids: tools for understanding biology and treating diseases [J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15(1): 211-34.
- [77] DANIEL E, CLEAVER O. Vascularizing organogenesis: lessons from developmental biology and implications for regenerative medicine [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2019, doi: 10.1016/bs.ctdb.2018.12.012.
- [78] HUANG W K, WONG S Z H, PATHER S R, et al. Generation of hypothalamic arcuate organoids from human induced pluripotent stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(9): 1657-70,e10.
- [79] RODRIGUES P M, BANALES J M. Applications of organoids in regenerative medicine: a proof-of-concept for biliary injury [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(6): 371-2.
- [80] CHEN H I, WOLF J A, BLUE R, et al. Transplantation of human brain organoids: revisiting the science and ethics of brain chimeras [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(4): 462-72.
- [81] XIAO D, DENG Q, GUO Y, et al. Generation of self-organized sensory ganglion organoids and retinal ganglion cells from fibroblasts [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(22): eaaz5858.
- [82] HSIA G S P, ESPOSITO J, DA ROCHA L A, et al. Clinical application of human induced pluripotent stem cell-derived organoids as an alternative to organ transplantation [J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021(1): 6632160.
- [83] ODA M, HATANO Y, SATO T. Intestinal epithelial organoids: Regeneration and maintenance of the intestinal epithelium [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2022, doi: 10.1016/j.gde.2022.101977.
- [84] JEONG H J, JIMENEZ Z, MUKHAMBETIYAR K, et al. Engineering human brain organoids: from basic research to tissue regeneration [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2020, 17(6): 747-57.
- [85] ROSSI G, MANFRIN A, LUTOLF M P. Progress and potential in organoid research [J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(11): 671-87.