

**本文亮点:**

- (1) 系统概述类器官在组织再生中的主要应用方向,涵盖体外模型、原位移植、生物杂交器官及类器官芯片等最新进展。
- (2) 在归纳类器官组织再生优势的基础上,重点剖析其成熟度、规模化、功能保真度及伦理监管等主要挑战,并展望其临床转化路径。

**Highlights:**

- (1) It systematically outlines the major applications of organoids in tissue regeneration, covering the latest advances in *in vitro* models, *in situ* transplantation, biohybrid organs, and organoid chip.
- (2) Building upon a summary of the advantages of organoids in tissue regeneration, it further analyzes the critical challenges including maturity, scalability, functional fidelity, and ethical regulation, and outlines their potential pathways towards clinical translation.



## 组织再生的类器官策略与挑战

王光超<sup>1</sup> 苏佳灿<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属新华医院骨科,上海 200092;<sup>2</sup>上海大学转化医学研究院,上海 200444

通信作者:苏佳灿,Email:drsujacan@163.com

**【摘要】** 组织再生医学旨在修复或替代因疾病、创伤或衰老导致功能缺失的组织与器官,类器官技术兴起为这一领域提供了全新路径。类器官是在三维培养条件下自组织形成的,可重现原生器官的结构与功能,在疾病建模、药物筛选、个性化医疗以及再生应用中展现出独特优势。笔者系统梳理类器官在组织再生中的核心策略,包括体外模型与药物筛选、原位移植与功能修复、生物杂交器官构建以及类器官芯片平台的应用;分析其技术成熟度不足、功能保真度有限、规模化生产受限及临床应用伦理监管等主要挑战;提出通过技术融合、标准化与自动化以及推动临床转化等方向来应对瓶颈与难题。总之,类器官作为再生医学关键策略,正在重塑组织再生研究格局,为未来临床治疗带来新希望。

**【关键词】** 类器官; 再生医学; 生理伦理问题; 药物筛选; 临床转化

**基金项目:** 国家自然科学基金重点项目(82230071、82530072);上海市创新医疗器械应用示范项目(23SHS05700);上海市颠覆性技术创新项目(25DIPA00400);上海

市卫生健康委员会医学新技术研究与转化种子计划(2024ZZ1001)

### Organoid-based strategies and challenges in tissue regeneration

Wang Guangchao<sup>1</sup>, Su Jiakan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopedics, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; <sup>2</sup>Institute of Translational Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China

Corresponding author: Su Jiakan, Email: drsujacan@163.com

**【Abstract】** Tissue regenerative medicine aims to repair or replace tissue and organs that have lost function due to disease, trauma, or aging, and the emergence of organoid technology has provided a new avenue for this field. Organoids are self-organized structures formed under three-dimensional culture conditions. They can recapitulate the structure and function of native organs, demonstrating unique advantages in disease modeling, drug screening,

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20260119-00033

收稿日期 2026-01-19

引用本文:王光超,苏佳灿.组织再生的类器官策略与挑战[J].中华烧伤与创面修复杂志,2026,42(6):514-521. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20260119-00033.

Wang GC, Su JC. Organoid-based strategies and challenges in tissue regeneration[J]. Chin J Burns Wounds, 2026, 42(6): 514-521. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20260119-00033.



personalized medicine, and regenerative application. This article systematically summarizes the core strategies of organoids in tissue regeneration, including *in vitro* modeling and drug screening, *in situ* transplantation and functional repair, biohybrid organ construction, and organoid chip platform. It further analyzes the major challenges such as insufficient technological maturity, limited functional fidelity, restricted large-scale production, and ethical regulations for clinical application. In addition, potential solutions are proposed to overcome current bottlenecks and challenges through technological integration, standardization and automation, and the promotion of clinical translation. Overall, organoids, as a key strategy in regenerative medicine, are reshaping the landscape of tissue regeneration research and offering new hope for future clinical therapies.

**【Key words】** Organoids; Regenerative medicine; Bioethical issues; Drug screening; Clinical translation

**Fund program:** Key Program of National Natural Science Foundation of China (82230071, 82530072); Shanghai Municipal Demonstration Project for Innovative Medical Device Application (23SHS05700); Shanghai Disruptive Technology Innovation Project (25DIPA00400); Shanghai Municipal Health Commission New Medical Technology Research and Translation Seed Program (2024ZZ1001)

组织再生医学旨在修复或替代因疾病、创伤或衰老导致功能缺失的组织与器官,终极愿景是应对终末期器官衰竭这一全球性挑战<sup>[1-2]</sup>。器官移植虽能改善患者预后,却长期受限于供体短缺、免疫排斥及高昂的社会经济负担,亟须发展促进受损组织与器官自身修复与重建的再生医学策略<sup>[3-4]</sup>。在此背景下,类器官技术兴起,为再生医学开辟全新路径。类器官由多能干细胞或成体祖细胞在三维培养条件下自组织形成,可在一定程度上重现原生器官的结构与功能<sup>[5-6]</sup>。自 2009 年 Hans Clevers 团队首次培育出肠类器官以来<sup>[7]</sup>,类器官领域迅速发展,已成功构建包括肝、肾、脑、肺等多种类型的类器官<sup>[8]</sup>。相比二维培养体系,类器官在结构和功能上更具仿生性。基于患者来源的类器官为精准医学提供个体化研究平台<sup>[9-10]</sup>。本文结合现有文献研究进展以及笔者在类器官与组织再生领域的研究体会,系统梳理类器官作为再生医学核心策略的最新成果,强调类器官在疾病模型构建、原位移植、杂交器官组装及器官芯片平台中的多重作用,并就当前存在的技术瓶颈、功能局限和伦理挑战提出思考与展望。

## 1 类器官构建基础

类器官构建并非简单的细胞聚集,而是模拟体

内胚胎发育和器官发生的精密过程,其成功构建依赖于 3 个核心要素:合适的种子细胞、模拟体内微环境的生物工程技术支持以及解决类器官成熟度的挑战<sup>[11]</sup>。

### 1.1 种子细胞来源

类器官构建依赖于种子细胞的选择,种子细胞选择直接决定类器官发育潜能、组织特异性及未来临床转化的可行性。目前应用最广的种子细胞主要包括两大类:多能干细胞与成体干细胞或器官特异性祖细胞。多能干细胞包括胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)。ESC 具有无限自我更新能力及向三胚层所有细胞分化的潜能,可用于构建几乎所有类型的类器官,但其应用受到伦理争议及免疫排斥风险的限制<sup>[12]</sup>。iPSC 通过体细胞重编程获得,具备与 ESC 相同的多能性,其优势在于能用于构建患者特异性疾病模型,并适用于自体移植,有效避免免疫排斥,被视为再生医学中理想的细胞来源<sup>[13-14]</sup>。成体干细胞或器官特异性祖细胞可直接从目标器官组织中分离,具有分化谱系更为明确、培养条件相对简便、形成类器官速度较快及遗传背景稳定等优点。此类细胞存在扩增潜能有限、获取过程具有侵入性,以及部分器官来源的干细胞获取困难等局限性<sup>[9,15-16]</sup>。

### 1.2 生物工程技术

类器官的构建与功能成熟高度依赖于培养体系的优化,核心在于通过生物工程手段重建体内巢穴式微环境,在时空尺度上精确调控细胞自组织过程。类器官培养体系的优化主要围绕 ECM 设计、关键信号通路调控以及培养方式的工程化 3 个方面展开。在基质层面,ECM 模拟物为类器官的三维结构提供物理支架及生物化学信号<sup>[17]</sup>。天然基质胶(如 Matrigel)因可支持类器官形成而被广泛应用,但因成分复杂、批次间差异显著及潜在免疫原性等问题,其临床转化受到限制<sup>[17]</sup>;合成或工程化水凝胶(如聚乙二醇基水凝胶)具备可控的力学刚度、可调节的降解特性及可实现的功能化修饰,在重复性与安全性方面具有优势,被视为未来临床应用的理想支撑材料<sup>[18]</sup>。在信号通路调控层面,模拟胚胎发育过程中多信号通路时序性激活与抑制,是优化培养体系、引导类器官结构和功能形成的关键。Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路能维持干细胞干性,骨形态发生蛋白信号通路能调控干细胞向特定组织或细胞

谱系的命运特化,FGF 信号通路可促进细胞增殖与存活,Notch 信号通路则决定干细胞或祖细胞的分化方向<sup>[19]</sup>。精确控制这些信号通路的激活与抑制,可实现对细胞空间组织与功能分化的精准引导。在培养方式方面,三维培养体系在营养供给和气体交换方面发挥关键作用。静态培养方法以穹顶培养为代表,具有操作简便的特点,但随着类器官体积增大,其内部物质运输效率往往受限于扩散能力<sup>[20-21]</sup>。动态培养技术利用旋转生物反应器、磁力悬浮和器官芯片系统等,通过灌流作用与流体剪切力使培养环境更接近人体生理环境,改善类器官内部营养和氧气分布,促进其结构发育与功能成熟<sup>[2]</sup>。

### 1.3 类器官的成熟与血管化

目前,大多数类器官仍处于类似胎儿期的未成熟状态,功能成熟与血管网络建立是其迈向移植应用和精准疾病建模的核心挑战。长期培养中,类器官面临两大难题:一是核心坏死,即因缺乏血管支持,氧气与营养物质难以渗透至类器官内部,导致中央细胞死亡;二是成熟度不足,体外环境难以模拟人体组织器官发育的复杂信号网络,致使类器官功能(如肝脏代谢、神经突触连接等)与原生器官存在明显差距<sup>[22]</sup>。为突破这些瓶颈,多种前沿策略被开发应用:通过将类器官与内皮细胞或间充质干细胞共培养,可诱导类器官内形成血管网络;将类器官移植至动物体内特定位点,如小鼠肾包膜下或皮下,可借助宿主循环系统促进类器官的快速血管化和进一步成熟;机械灌注与类器官芯片技术结合,可通过微流控系统模拟血流灌注,为类器官提供持续的营养供应、气体交换和适度机械刺激;三维生物打印技术则可将类器官细胞与血管细胞作为生物墨水,直接构建内含预设计血管通道的复杂结构,为类器官血管化提供先进的工程化解决方案<sup>[23]</sup>。

## 2 类器官用于组织再生的核心策略

### 2.1 体外模型与药物筛选

类器官技术在体外模型与药物筛选领域展现出重要的应用价值,能够通过多能干细胞或患者来源的成体干细胞构建高度模拟人体器官结构和功能的疾病模型,如肿瘤类器官、遗传病类器官等<sup>[24-25]</sup>。这些模型不仅保留了原始组织的病理特征和遗传背景,还可用于大规模、高通量的药物筛选与毒性测试,提升药物开发效率和预测性。类器官

为个性化医疗提供理想平台,在患者特异性背景下评估药物疗效和安全性,指导临床治疗方案的选择<sup>[26]</sup>。此类研究也为组织再生策略优化提供了重要的体外参考数据,间接推动再生医学发展。

### 2.2 原位移植与功能修复

类器官原位移植能够实现受损组织的功能修复,在多种器官系统的再生治疗中展现出巨大潜力<sup>[27]</sup>。肝类器官移植为肝衰竭患者的治疗提供新的希望<sup>[28]</sup>,肠类器官可用于修复短肠综合征或炎症性肠病所致的黏膜损伤<sup>[29]</sup>,胰岛类器官的移植为糖尿病治愈带来可能<sup>[30]</sup>,肾类器官则在急性肾损伤的修复中显示出应用前景<sup>[31]</sup>,皮肤类器官在全层皮肤缺损及慢性创面修复中表现出加速组织再生、促进表皮-真皮结构重建及血管生成的应用潜力<sup>[32-33]</sup>。常用的类器官递送与移植策略包括微创导管注射、与生物材料支架复合后植入,以及构建类器官负载型组织贴片后移植等,以提高类器官在受损组织中的局部滞留、存活和整合效率<sup>[34-37]</sup>。然而,类器官移植策略仍面临诸多挑战,如移植效率低、细胞存活率不稳定、移植后的功能整合不足以及免疫排斥风险。使用患者来源的 iPSC 培育类器官可有效缓解免疫排斥问题,为推进其临床转化提供重要路径。

### 2.3 作为生物杂交器官的构建单元

类器官作为构建生物杂交器官的关键功能单元,为再生医学提供极具潜力的技术路径与应用策略。将类器官与生物工程支架结合,能构建更为复杂且具有功能性的器官样结构。例如,脱细胞化器官支架(如心脏、肝脏或肾脏支架)在去除细胞成分的同时,能够完整保留天然 ECM 的空间结构、生物化学组成及生物力学特性。将类器官重新接种于此类支架上,可在生理相关的三维微环境引导下实现定向生长与自组织过程,构建具有特定组织构型和解剖特征的功能性器官替代物<sup>[38]</sup>。结合三维生物打印或支架工程化策略,皮肤类器官可被精确定位并组织成具有层级结构的皮肤样组织,为大面积皮肤缺损及复杂创面的再生修复提供工程化解决方案<sup>[33]</sup>。类器官可作为先进的活体“砖块”,与生物材料共同作为三维生物打印的墨水,通过逐层堆叠和精准定位,构建出具有生理尺寸、多细胞组成及初步血管通道的大尺寸组织工程复合体<sup>[39]</sup>。该策略融合组织工程、发育生物学与生物制造等前沿学科,不仅能提升复杂组织结构构建的可控性与仿生性,也为复杂人体器官功能修复与替代提供重要技

术路径。

## 2.4 类器官芯片

类器官芯片通过将类器官与微流控技术结合,实现对细胞微环境的高精度控制<sup>[40]</sup>。借助微流控芯片的技术优势,研究人员可在体外精确模拟关键生理微环境因素,包括机械刺激、流体剪切应力以及营养物质和信号分子的空间浓度梯度,从而显著提升类器官培养体系的仿生程度<sup>[41]</sup>。应用类器官芯片不仅有助于构建更贴近人体真实生理与病理状态的复杂体外模型,用于系统性研究器官发育、疾病发生演进及组织间相互作用机制,也为再生医学策略的功能验证与疗效评估提供强有力的实验工具<sup>[42]</sup>。类器官芯片可在动态培养条件下,对类器官的形态发育、功能成熟度及其对药物或修复相关因子的响应进行定量分析,从而提高类器官模型在再生医学基础研究与临床转化中的评价准确性和应用可靠性<sup>[8,43]</sup>。

## 3 挑战与局限性

### 3.1 技术挑战

类器官技术在实际应用中仍面临多项技术瓶颈。(1)成熟度不足,功能表型偏早期发育。现有类器官在转录特征、细胞组成和组织结构上多接近胎儿期或器官发育早期阶段,终末分化与功能成熟不充分,难以真实模拟成人器官的生理与疾病状态。肝类器官药物代谢酶活性偏低,胆汁小管和极性结构尚不完善<sup>[44]</sup>;脑类器官存在神经元成熟度、髓鞘化、抑制性环路及稳定网络活动不足等问题,其在机制研究和药效评估中的可靠性受到限制<sup>[45]</sup>。(2)器官形成高度依赖微环境与基质信号,但现有培养体系标准化程度有限。常用的Matrigel成分复杂、不可完全定义且批次间差异明显,可能导致类器官在形态结构、细胞组成、分化轨迹和功能检测结果上出现系统性偏差,制约跨实验室比较与规模化验证<sup>[46]</sup>。(3)血管化与神经化受限,阻碍体积扩展和系统功能重建。缺乏成熟、可灌流的血管系统,使较大体积类器官难以维持长期稳定培养;即使引入内皮细胞,也常存在血管结构不稳定和灌流功能不足等问题<sup>[47]</sup>。同时,类器官尚难以具备成熟的神经-胶质协同、稳定的突触可塑性及可重复的网络活动,在体内移植后与宿主神经系统建立功能性连接仍缺乏通用且可控的技术方案<sup>[48]</sup>。(4)规模化制备与质量控制体系尚不完善。类器官制备仍较依赖手

工操作和经验调控,起始细胞状态、诱导时序、三维培养条件和传质过程难以统一,终产品质量表征与放行标准尚未成熟,难以满足临床转化和产业化对规模化制备、产品一致性、安全性及全过程可追溯性的要求<sup>[45,49]</sup>。

### 3.2 功能挑战

类器官在功能层面与原生器官之间仍存在显著差距,功能仿真度不足是制约类器官应用拓展的核心瓶颈,主要体现在复杂器官功能重建不足、长期培养稳定性有限及潜在安全风险3个方面。(1)尽管类器官在空间结构和细胞组成上能部分重建组织特征,但对复杂生理功能的整合与维持能力明显受限,尚难全面再现完整器官的系统性功能,例如肝脏多通路协同的代谢与解毒能力,或肾脏高度精细化的滤过、重吸收及体液稳态调控过程<sup>[50-51]</sup>。(2)类器官的长期稳定性仍有待提升。在体外持续培养条件下,类器官常伴随功能衰退、细胞谱系比例失衡以及基因组或表观遗传层面的异常变化,削弱其作为长期疾病模型或再生医学候选材料的可靠性与可预测性<sup>[2]</sup>。(3)类器官潜在安全性风险不容忽视,尤其是来源于多能干细胞的类器官体系,若存在细胞分化不完全、未分化细胞残留等问题,可能引发畸胎瘤或异常增殖性病变,对其未来临床转化和应用安全性构成实质性挑战<sup>[52]</sup>。

### 3.3 伦理与监管挑战

类器官技术在快速发展的同时会引发一系列亟须回应的伦理与监管问题。在伦理层面,尽管iPSC的应用在一定程度上减少了对人类胚胎来源材料的依赖,但其建立和使用通常涉及供体细胞采集、遗传信息获取、样本长期保存及后续研究再利用等方面。因此,如何规范知情同意范围、保护供体隐私、明确样本和数据使用边界,并防范不当使用风险,仍是类器官研究和临床转化过程中需要重点关注的问题<sup>[53]</sup>。尤为引人关注的是脑类器官研究,随着结构复杂度和神经活动水平的持续提升,关于脑类器官是否可能具备初级感知能力、意识相关属性,乃至潜在道德地位的讨论不断升温,凸显出构建前瞻性、可操作的伦理评估框架与研究边界的重要性<sup>[54]</sup>。在监管层面,类器官技术作为一种介于体外研究模型与潜在细胞或组织治疗产品之间的新型生物技术,法律属性和监管定位尚未明晰,相关审评路径与技术标准仍缺乏共识<sup>[49]</sup>。在临床转化过程中,如何界定类器官适用监管类别、建立

针对性的有效性与安全性评价体系,以及明确质量控制与生产规范要求,均尚处于探索阶段。全球范围内监管政策的不确定性在一定程度上制约类器官技术由基础研究向临床应用的有序推进。

## 4 类器官的未来发展方向

### 4.1 技术融合

类器官技术的进一步发展亟须与前沿生物技术深度融合,跨学科协同将成为推动类器官技术持续创新与功能提升的重要驱动力。以基因编辑技术为代表的方法能够精准引入或纠正特定致病基因突变,构建具有明确遗传背景和高度可控性的疾病模型,为基因治疗策略的安全性及有效性评估提供重要的体外研究平台<sup>[55]</sup>;单细胞测序及多组学技术则可系统解析类器官形成与成熟过程中细胞异质性、谱系分化轨迹以及类器官与微环境信号之间的动态相互作用,为其定向分化体系优化和功能成熟调控提供单细胞分辨率的机制依据<sup>[56]</sup>;具备可调力学性能、导电特性或动态响应能力的先进生物材料,能够更精确地模拟 ECM 的生物化学与物理属性,构建高度仿生的三维微环境,促进类器官的结构组织化与功能成熟<sup>[57]</sup>;人工智能与机器学习方法通过整合类器官多维组学数据、培养参数及表型读出信息,有助于建立预测模型,以指导类器官培养条件优化、功能成熟度标志物识别及批次一致性控制,推动类器官构建由经验驱动向数据驱动和智能化调控转变<sup>[58]</sup>。随着计算生物学、人工智能及多组学技术的发展,虚拟类器官作为实体类器官的重要数字化补充,正逐渐成为组织再生研究中的新兴研究模式<sup>[59]</sup>。通过整合单细胞组学数据、空间信息与培养参数,虚拟类器官可在计算空间中模拟类器官形成、细胞命运演变及结构动态变化,从而在减少大量体外实验依赖的情况下,对培养体系优化、功能成熟提升及功能输出进行预测。在组织再生领域,虚拟类器官有望用于解析培养条件与功能表型之间的复杂关联,降低实验试错成本,提高类器官构建的可重复性与可控性,并为规模化制造和个体化再生策略设计提供数据驱动的决策支持。

### 4.2 标准化与自动化

类器官的临床转化与规模化应用在很大程度上取决于标准化与自动化生产体系的建立。现阶段,类器官培养流程仍高度依赖人工操作与经验性调控。为推动类器官技术由探索性研究向规范化

应用转变,亟须构建覆盖全生命周期的质量控制与标准化框架,包括起始细胞来源的可追溯与身份鉴定、培养材料与条件的统一和规范、功能与安全性输出指标的定量评估,从而系统性提升类器官模型的稳定性与可靠性<sup>[2]</sup>。在此基础上,引入自动化与工程化手段是实现类器官规模化生产的重要路径。通过整合机器人辅助液体处理系统、封闭式生物反应器以及实时在线监测技术,可实现从起始细胞扩增、三维培养到类器官成熟与收获全过程的自动化与精细化控制<sup>[60]</sup>。

### 4.3 走向临床转化

由基础研究向临床应用的转化已成为类器官未来发展的核心目标,这一目标的实现有赖于系统、规范且循证的转化医学研究体系。在临床转化早期阶段,有必要在大型动物模型中开展充分而系统的临床前研究,对移植类器官的安全性及可行性进行全面评估,包括潜在致癌风险、免疫原性、与宿主组织的结构与功能整合能力,以及长期存活与稳定维持情况,同时验证其在相关疾病模型中的功能替代与修复效果<sup>[61]</sup>。在此基础上,应依托充分的临床前证据,循序渐进以安全性和初步有效性验证为核心的早期临床试验(I、II期),优先选择病理机制清晰、临床需求迫切且替代靶点相对明确的疾病领域,如短肠综合征<sup>[61]</sup>、角膜损伤<sup>[62]</sup>及1型糖尿病<sup>[30]</sup>等,以评估类器官治疗策略的可行性与潜在临床获益。与此同时,建立国际层面协调统一的类器官产品质量标准与疗效评价体系尤为关键,整合分子与细胞层面的质量控制指标、多模态影像学评估手段以及关键生理功能恢复或替代的量化指标,为跨研究中心和跨临床试验的数据比较提供可靠基础。此外,监管科学需与技术发展同步,需围绕类器官这一新型生物医学产品,逐步明确监管属性,制订针对性的审评技术指南、伦理规范与风险管理策略,为类器官临床研究与应用提供清晰、可预期的制度框架,最终促进类器官技术安全、有序地转化为切实可行的临床治疗手段,惠及患者<sup>[2]</sup>。

## 5 总结与展望

类器官作为具有变革潜力的生物医学创新,正逐步重塑组织再生与修复领域。通过在体外重建人类组织的三维结构及其发育相关过程,类器官为解析器官发生、稳态维持及病理演变提供了前所未有的研究体系,同时在疾病模型构建、药物筛选、精

准医学以及细胞和组织治疗等方面展现出广阔应用前景。然而,现阶段类器官研究仍面临诸多关键问题,包括功能成熟度不足、培养与制造体系缺乏标准化框架与可重复性、血管化与系统整合能力受限,以及移植应用中不可避免免疫排斥与长期免疫安全性问题,同时还伴随由此衍生的伦理与监管挑战。这些限制在一定程度上制约类器官由基础研究向临床应用的深入推进。值得注意的是,类器官研究本身具有显著的跨学科属性,融合发育生物学、干细胞科学、生物工程、材料科学与人工智能等多个前沿领域,可为技术创新与瓶颈突破提供持续动力。展望未来,随着关键支撑技术的不断成熟,工程化与标准化体系的逐步建立,以及临床转化与监管路径的日益清晰,类器官有望成为可实现个体化、可定制的功能性组织替代方案,推动再生医学由经验性修复向精准化与定制化治疗模式转变,并为目前缺乏有效治疗手段的器官衰竭性疾病提供具有实质性疗效的全新解决策略。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 赵思远,李伟,孔维诗,等. 皮肤类器官在创面修复中的应用研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志,2025,41(7):703-707. DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20240901-00323.
- [2] Versteegen MMA, Coppes RP, Beghin A, et al. Clinical applications of human organoids[J]. Nat Med, 2025, 31(2): 409-421. DOI:10.1038/s41591-024-03489-3.
- [3] Kenison JE, Stevens NA, Quintana FJ. Therapeutic induction of antigen-specific immune tolerance[J]. Nat Rev Immunol, 2024, 24(5): 338-357. DOI:10.1038/s41577-023-00970-x.
- [4] Silva AMD, Ferreira Júnior MA, Cardoso AIQ, et al. Costs related to obtaining organs for transplantation: a systematic review[J]. Transplant Rev (Orlando), 2022, 36(4): 100724. DOI: 10.1016/j.trre.2022.100724.
- [5] 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. DOI: 10.1038/s41580-024-00804-1.
- [6] 王健,白龙,陈晓,等. 骨类器官的构建、评价与应用专家共识(2024 版)[J]. 中华创伤杂志, 2024, 40(11): 974-986. DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20240826-00525.
- [7] Sato T, Vries RG, Snippert HJ, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche[J]. Nature, 2009, 459(7244): 262-265. DOI: 10.1038/nature07935.
- [8] Zhao Y, Landau S, Okhovatian S, et al. Integrating organoids and organ-on-a-chip devices[J]. Nat Rev Bioeng, 2024, 2(7): 588-608. DOI:10.1038/s44222-024-00207-z.
- [9] Tang XY, Wu S, Wang D, et al. Human organoids in basic research and clinical applications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 168. DOI: 10.1038/s41392-022-01024-9.
- [10] 张涛,崔进,苏佳灿. 皮肤类器官构建策略的研究进展[J]. 中华创伤杂志, 2024, 40(1): 14-19. DOI:10.3760/cma.j.cn501098-20230727-00024.
- [11] Yi SA, Zhang Y, Rathnam C, et al. Bioengineering approaches for the advanced organoid research[J]. Adv Mater, 2021, 33(45): e2007949. DOI:10.1002/adma.202007949.
- [12] Yin X, Mead BE, Safaee H, et al. Engineering stem cell organoids[J]. Cell Stem Cell, 2016, 18(1): 25-38. DOI:10.1016/j.stem.2015.12.005.
- [13] Vandana JJ, Manrique C, Lacko LA, et al. Human pluripotent-stem-cell-derived organoids for drug discovery and evaluation[J]. Cell Stem Cell, 2023, 30(5): 571-591. DOI: 10.1016/j.stem.2023.04.011.
- [14] Okano H, Morimoto S. iPSC-based disease modeling and drug discovery in cardinal neurodegenerative disorders[J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(2): 189-208. DOI: 10.1016/j.stem.2022.01.007.
- [15] Menche C, Farin HF. Strategies for genetic manipulation of adult stem cell-derived organoids[J]. Exp Mol Med, 2021, 53(10): 1483-1494. DOI:10.1038/s12276-021-00609-8.
- [16] 张涛,崔进,刘媛媛,等. 3D打印皮肤成体干细胞来源类器官人工皮肤修复小鼠皮肤缺损[J]. 中华创伤杂志, 2024, 40(1): 40-47. DOI:10.3760/cma.j.cn501098-20230731-00049.
- [17] Kratochvil MJ, Seymour AJ, Li TL, et al. Engineered materials for organoid systems[J]. Nat Rev Mater, 2019, 4(9): 606-622. DOI:10.1038/s41578-019-0129-9.
- [18] Kozłowski MT, Crook CJ, Ku HT. Towards organoid culture without Matrigel[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 1387. DOI: 10.1038/s42003-021-02910-8.
- [19] Kim J, Koo BK, Knoblich JA. Human organoids: model systems for human biology and medicine[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(10): 571-584. DOI:10.1038/s41580-020-0259-3.
- [20] Xu H, Lyu X, Yi M, et al. Organoid technology and applications in cancer research[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 116. DOI: 10.1186/s13045-018-0662-9.
- [21] Yang L, Wang X, Zhou X, et al. A tunable human intestinal organoid system achieves controlled balance between self-renewal and differentiation[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 315. DOI:10.1038/s41467-024-55567-2.
- [22] Nwokoye PN, Abilez OJ. Bioengineering methods for vascularizing organoids[J]. Cell Rep Methods, 2024, 4(6): 100779. DOI:10.1016/j.crmeth.2024.100779.
- [23] Gao Q, Wang J, Zhang H, et al. Organoid vascularization: strategies and applications[J]. Adv Healthc Mater, 2025, 14(20): e2500301. DOI:10.1002/adhm.202500301.
- [24] Polak R, Zhang ET, Kuo CJ. Cancer organoids 2.0: modelling the complexity of the tumour immune microenvironment[J]. Nat Rev Cancer, 2024, 24(8): 523-539. DOI: 10.1038/s41568-024-00706-6.
- [25] Liu Y, Lankadasari M, Rosiene J, et al. Modeling lung adenocarcinoma metastases using patient-derived organoids[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(10): 101777. DOI:10.1016/j.xcrm.2024.101777.
- [26] Tong L, Cui W, Zhang B, et al. Patient-derived organoids in precision cancer medicine[J]. Med, 2024, 5(11): 1351-1377. DOI:10.1016/j.medj.2024.08.010.
- [27] 陈晓,苏佳灿. 骨类器官构建:挑战与应对策略[J]. 中华创伤杂志, 2024, 40(1): 14-19. DOI:10.3760/cma.j.cn501098-20230727-00024.
- [28] 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): 484-498.

- e5.DOI:10.1016/j.stem.2024.02.005.
- [29] Watanabe S, Kobayashi S, Ogasawara N, et al. Transplantation of intestinal organoids into a mouse model of colitis[J]. *Nat Protoc*, 2022, 17(3): 649-671. DOI: 10.1038/s41596-021-00658-3.
- [30] 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): 6152-6164.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2024.09.004.
- [31] Gupta N, Matsumoto T, Hiratsuka K, et al. Modeling injury and repair in kidney organoids reveals that homologous recombination governs tubular intrinsic repair[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(634): eabj4772. DOI: 10.1126/scitranslmed.abj4772.
- [32] Wang Z, Zhao F, Lang H, et al. Organoids in skin wound healing [J/OL]. *Burns Trauma*, 2025, 13: tkae077[2026-01-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39759541/>. DOI: 10.1093/burnst/kxae077.
- [33] Zhang T, Sheng S, Cai W, et al. 3-D bioprinted human-derived skin organoids accelerate full-thickness skin defects repair [J]. *Bioact Mater*, 2024, 42: 257-269. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.08.036.
- [34] Roper J, Tammela T, Cetinbas NM, et al. In vivo genome editing and organoid transplantation models of colorectal cancer and metastasis[J]. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(6): 569-576. DOI: 10.1038/nbt.3836.
- [35] Musah S, Arzaghi H. Unleashing the power of biomaterials to enhance organoid differentiation and function[J]. *Nat Methods*, 2024, 21(9): 1575-1577. DOI: 10.1038/s41592-024-02393-5.
- [36] Jebran AF, Seidler T, Tiburcy M, et al. Engineered heart muscle allografts for heart repair in primates and humans[J]. *Nature*, 2025, 639(8054): 503-511. DOI: 10.1038/s41586-024-08463-0.
- [37] 王健, 白龙, 陈晓, 等. 血管化骨类器官修复早期股骨头缺血性坏死策略 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2025, 18(3): 193-199. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2025.03.01.
- [38] Saleh T, Caciolli L, Giobbe GG, et al. Ex vivo organ engineering using decellularized tissue scaffolds[J]. *Nat Rev Bioeng*, 2025, 3(9): 761-774. DOI: 10.1038/s44222-025-00322-5.
- [39] Huang MS, Christakopoulos F, Roth JG, et al. Organoid bioprinting: from cells to functional tissues[J]. *Nat Rev Bioeng*, 2025, 3(2): 126-142. DOI: 10.1038/s44222-024-00268-0.
- [40] Zhou L, Huang J, Li C, et al. Organoids and organs-on-chips: recent advances, applications in drug development, and regulatory challenges[J]. *Med*, 2025, 6(4): 100667. DOI: 10.1016/j.medj.2025.100667.
- [41] Fang G, Chen YC, Lu H, et al. Advances in spheroids and organoids on a chip[J]. *Adv Funct Mater*, 2023, 33(19): 2215043. DOI: 10.1002/adfm.202215043.
- [42] Hiratsuka K, Miyoshi T, Kroll KT, et al. Organoid-on-a-chip model of human ARPKD reveals mechanosensing pathomechanisms for drug discovery[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(38): eabq0866. DOI: 10.1126/sciadv.abq0866.
- [43] Leung CM, de Haan P, Ronaldson-Bouchard K, et al. A guide to the organ-on-a-chip[J]. *Nat Rev Methods Primers*, 2022, 2(1): 34. DOI: 10.1038/s43586-022-00118-6.
- [44] Harrison SP, Siller R, Tanaka Y, et al. Scalable production of tissue-like vascularized liver organoids from human PSCs[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(9): 2005-2024. DOI: 10.1038/s12276-023-01074-1.
- [45] Eichmüller OL, Knoblich JA. Human cerebral organoids - a new tool for clinical neurology research[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(11): 661-680. DOI: 10.1038/s41582-022-00723-9.
- [46] Kim S, Min S, Choi YS, et al. Tissue extracellular matrix hydrogels as alternatives to Matrigel for culturing gastrointestinal organoids[J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 1692. DOI: 10.1038/s41467-022-29279-4.
- [47] Quintard C, Tubbs E, Jonsson G, et al. A microfluidic platform integrating functional vascularized organoids-on-chip[J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 1452. DOI: 10.1038/s41467-024-45710-4.
- [48] Zheng H, Feng Y, Tang J, et al. Astrocyte-secreted cues promote neural maturation and augment activity in human forebrain organoids[J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 2845. DOI: 10.1038/s41467-025-58295-3.
- [49] Wang D, Villenave R, Stokar-Regenscheit N, et al. Human organoids as 3D in vitro platforms for drug discovery: opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2026, 25(3): 204-226. DOI: 10.1038/s41573-025-01317-y.
- [50] Tanimizu N, Ichinohe N, Sasaki Y, et al. Generation of functional liver organoids on combining hepatocytes and cholangiocytes with hepatobiliary connections ex vivo[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3390. DOI: 10.1038/s41467-021-23575-1.
- [51] van den Berg CW, Dumas SJ, Little MH, et al. Challenges in maturation and integration of kidney organoids for stem cell-based renal replacement therapy[J]. *Kidney Int*, 2025, 107(2): 262-270. DOI: 10.1016/j.kint.2024.10.028.
- [52] Kelly K, Bloor A, Griffin JE, et al. Two-year safety outcomes of iPSC cell-derived mesenchymal stromal cells in acute steroid-resistant graft-versus-host disease[J]. *Nat Med*, 2024, 30(6): 1556-1558. DOI: 10.1038/s41591-024-02990-z.
- [53] Caulfield T, Scott C, Hyun I, et al. Stem cell research policy and iPSC cells[J]. *Nat Methods*, 2010, 7(1): 28-33. DOI: 10.1038/nmeth.f.282.
- [54] Shlobin NA, Savulescu J, Baum ML. The ethical landscape of human brain organoids and a mindful innovation framework[J]. *Nat Rev Bioeng*, 2024, 2(9): 785-796. DOI: 10.1038/s44222-024-00211-3.
- [55] Geurts MH, Clevers H. CRISPR engineering in organoids for gene repair and disease modelling[J]. *Nat Rev Bioeng*, 2023, 1(1): 32-45. DOI: 10.1038/s44222-022-00013-5.
- [56] Baysoy A, Bai Z, Satija R, et al. The technological landscape and applications of single-cell multi-omics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(10): 695-713. DOI: 10.1038/s41580-023-00615-w.
- [57] Blache U, Ford EM, Ha B, et al. Engineered hydrogels for mechanobiology[J]. *Nat Rev Methods Primers*, 2022, 2: 98. DOI: 10.1038/s43586-022-00179-7.
- [58] Ong HT, Karatas E, Poquillon T, et al. Digitalized organoids: integrated pipeline for high-speed 3D analysis of organoid structures using multilevel segmentation and cellular topology[J]. *Nat Methods*, 2025, 22(6): 1343-1354. DOI: 10.1038/s41592-025-02685-4.
- [59] Bai L, Su J. Artificial intelligence virtual organoids (AIVOs)[J]. *Bioact Mater*, 2026, 59: 45-68. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.12.030.
- [60] Hofer M, Lutolf MP. Engineering organoids[J]. *Nat Rev Mater*,

- 2021,6(5):402-420.DOI:10.1038/s41578-021-00279-y.
- [61] 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. DOI: 10.1038/s41586-021-03247-2.
- [62] Soma T, Oie Y, Takayanagi H, et al. Induced pluripotent stem-cell-derived corneal epithelium for transplant surgery: a single-arm, open-label, first-in-human interventional study in Japan [J]. *Lancet*, 2024, 404(10466): 1929-1939. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01764-1.

## · 科技快讯 ·

### 丝素蛋白水凝胶在糖尿病慢性创面修复中的应用

引用格式: Deng H, Wang F, Zhou Y, et al. Biosynthesis of a dual growth factors (GFs) functionalized silk sericin hydrogel to promote chronic wound healing in diabetic mice [J]. *Bioact Mater*, 2025, 52: 511-528. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.06.017.

近年来,随着对慢性难愈性创面研究的不断深入,皮肤再生与修复成为创面治疗领域关注的重点。该研究基于家蚕生物反应器平台,通过基因工程手段实现 EGF 与血小板源性生长因子的高效共表达,并进一步构建具有双生长因子功能化的丝胶水凝胶。该水凝胶具有良好的生物相容性、持续释放能力及促进细胞黏附的特性,可显著加速糖尿病小鼠慢性全层皮肤缺损创面的愈合进程。研究显示,该水凝胶可通过协同调控炎症反应、提升 Fb 增殖与迁移能力,并促进血管生成,从而在伤后 12 d 内实现糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面的闭合,表现出比传统水凝胶或单因子治疗更突出的修复效果。同时,该水凝胶来源便捷、成本可控、活性稳定,为解决当前生长因子类材料“贵、少、易降解”的瓶颈提供了可行方案。该成果实现了“双功能生长因子+丝胶生物制造”的融合,为慢性创面修复、再生医学和生物材料产业化提供了新的思路,也展示了皮肤类器官和仿生材料在未来临床转化中的巨大潜力。

武翔,编译自 *Bioact Mater*, 2025, 52: 511-528; 苏佳灿, 审校

## · Burns & Trauma 好文推荐 ·

### 机械拉伸通过增强骨髓间充质干细胞及其旁分泌功能促进糖尿病创面愈合

引用格式: Dai W, Zhou H, Du J, et al. Mechanical stretching enhances the cellular and paracrine effects of bone marrow mesenchymal stem cells on diabetic wound healing [J/OL]. *Burns Trauma*, 2025, 13: tkaf022 [2026-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41180140/>. DOI: 10.1093/burnst/tkaf022.

慢性难愈性创面治疗周期长,给社会经济带来了显著的负担,糖尿病创面更是慢性难愈性创面的主要亚型。近日,空军军医大学第二附属医院烧伤整形外科李靖教授团队发表于 *Burns & Trauma* 的研究揭示了机械牵拉在提升骨髓间充质干细胞 (BMSC) 修复潜能中的决定性作用。该研究团队依托可编程球面牵拉平台,创建 5%~22% 的应变梯度,并结合不同循环数与保持时间,全面分析机械刺激对细胞骨架重塑、力敏感受、旁分泌活性及基质分泌的影响。结果显示,15% 应变、1 440 次循环、5 s 保持能够最有效促进细胞增殖、干性维持,并显著增强 I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、VEGF 与 TGF- $\beta$  等关键再生因子的分泌。基于此条件利用 BMSC 制备的细胞膜片呈现更加紧密的多层结构、更高的弹性模量与更成熟的胶原纤维沉积特征。在糖尿病大鼠全层皮肤缺损模型中,机械优化后的细胞膜片可显著加速创面闭合,促进血管新生、上皮再生及胶原纤维有序重建,使新生组织在结构与功能上更接近正常皮肤。转录组学进一步揭示骨膜蛋白、Fos 等典型力敏基因被显著上调,提示机械刺激可能通过整合素-ECM 信号轴与激活蛋白-1 通路协同调控细胞行为。该研究不仅阐明了机械力调节干细胞再生效应的关键机制,也为开发新一代“力学预调控型”干细胞敷料提供了理论依据和应用前景。

毛英睿,编译自 *Burns Trauma*, 2025, 13: tkaf022; 苏佳灿, 审校