

DOI: 10.3724/cbls.2026033

CSTR: 32203.14.cbls.2026033

文章编号: 1004-0374(2026)02-0367-14



熊燕,中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心研究馆员,长期从事生命科学与生物技术领域的战略研究。主持和参与国家自然科学基金委-中国科学院学部“合成生物学发展战略研究”、国家重点研发计划“合成生物学”重点专项“合成生物学生物安全研究”、中国科协“生物与非生物技术融合发展战略研究”等项目,为国家和区域的合成生物学科技发展和政策管理提供决策参考。



刘晓,中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心副研究馆员,主要从事合成生物学及相关领域的战略情报研究,主持和参与了科技部、国家自然科学基金委-中国科学院学部、上海市科委等多项合成生物学领域的战略研究和软科学研究项目,为国家和区域的合成生物学发展提供决策参考。

## 生物与非生物技术的交叉融合发展态势

张学博<sup>1#</sup>,张丽雯<sup>1#</sup>,李 荣<sup>1</sup>,李丹丹<sup>1</sup>,张博文<sup>1</sup>,毛开云<sup>1</sup>,孙晓丽<sup>2</sup>,陈大明<sup>1,3</sup>,刘 晓<sup>1\*</sup>,  
熊 燕<sup>1,3\*</sup>

(1 中国科学院上海生命科学信息中心,中国科学院上海营养与健康研究所,上海 200031;2 中国生物化学与分子生物学会,上海 200031;3 中国科学院大学,北京 100049)

**摘要:**近年来,生物与非生物技术的交叉融合成为驱动全球科技突破的关键引擎。生物技术与材料科技、微纳制造、传感技术、人工智能等领域深度融合,正呈现出从分子界面到个体层级的多尺度协同演进态势,催生出一系列兼具“类生命”特质与“可编程”属性的新型技术形态。本文系统梳理了生物与非生物技术融合的底层逻辑、关键技术、应用场景与治理框架。首先,围绕生命过程的工程化重构与非生物系统的生物启发设计,阐明了技术融合发展的科学基础;其次,聚焦器官芯片、生物混合机器人、数字生命等代表性融合领域,剖析了它们如何推动从分子、细胞、器官到个体尺度的工程化与数智化协同演进;最后,针对当前监管体系尚不完善、伦理边界模糊、安全风险难以界定等现实背景,探讨了跨学科协同治理面临的挑战及可能的监管路径,并对该领域的未来发展进行了展望。

**关键词:** 生物技术;材料科技;传感技术;人工智能;融合发展

中图分类号:G350;Q81 文献标识码:A

收稿日期:2026-01-09;修回日期:2026-02-05

基金项目:中国科学院战略研究与决策支持系统建设专项项目(GHJ-ZLZX-2025-48);中国科协学会联合体建设项目(2025LHT01)

#共同第一作者

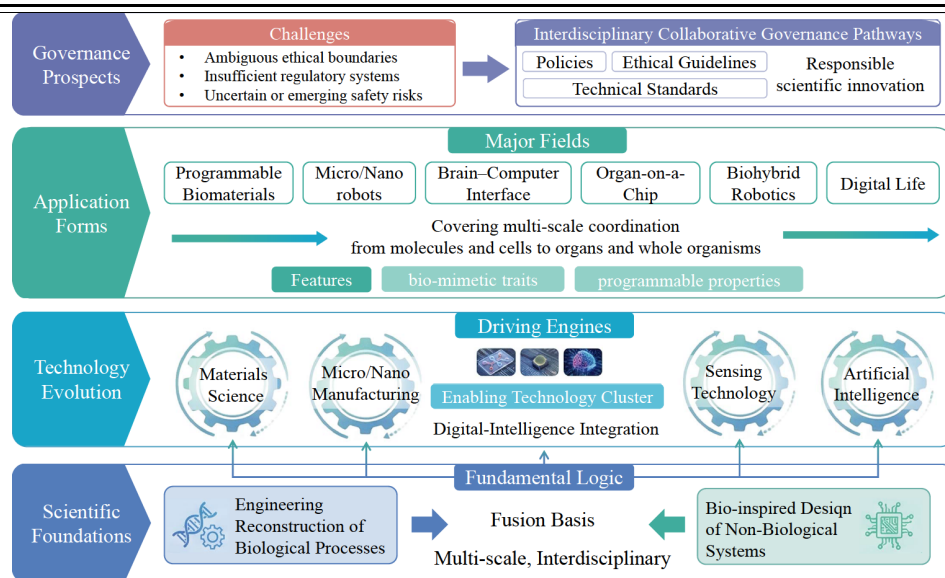
\*通信作者:E-mail:yxiong@sinh.ac.cn(熊燕);liuxiao@sinh.ac.cn(刘晓)

## The cross-integration and development trend of biological and non-biological technologies

ZHANG Xue-Bo<sup>1#</sup>, ZHANG Li-Wen<sup>1#</sup>, LI Rong<sup>1</sup>, LI Dan-Dan<sup>1</sup>, ZHANG Bo-Wen<sup>1</sup>,  
MAO Kai-Yun<sup>1</sup>, SUN Xiao-Li<sup>2</sup>, CHEN Da-Ming<sup>1, 3</sup>, LIU Xiao<sup>1\*</sup>, XIONG Yan<sup>1, 3\*</sup>

(1 Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology, Shanghai 200031, China; 3 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract:** In recent years, the convergence of biological and non-biological technologies has been reshaping the global landscape of scientific and technological development with unprecedented breadth and depth, emerging as a core driving force for fostering disruptive innovation, cultivating new quality productive forces, and advancing sustainable transformation. This integration transcends the simplistic combination of isolated technological functions typical of earlier stages, gradually evolving into a systemic, multi-scale collaborative innovation paradigm. It provides robust support for cross-level systematic research from molecules to individuals, ranging from precise regulation at molecular interfaces, intelligent construction of cellular microenvironments, and *in vitro* simulation of organ functions to digital mapping of life systems at the organismal level, thereby driving a shift in life science research from traditional “passive observation” toward “active design” and even “dynamic optimization”. This article focuses on this cutting-edge trend. First, it delves into the underlying logic of the convergence between biological and non-biological technologies, highlighting that the core lies in establishing system-level coupling mechanisms that bridge living systems and artificial systems across physical, informational, and functional dimensions. Such coupling is not merely about interface connections; rather, it involves the efficient integration of signal transduction, energy exchange, and functional synergy at the bio-nonbio interface through multidisciplinary tools such as biomimetic design, synthetic biology, micro/nano-fabrication, and artificial intelligence. Second, the article examines several key nodes and representative application areas, systematically reviewing advances in frontier fields such as programmable biomaterials, biosensors, 3D/4D bioprinting, organoids, brain-computer interfaces, biohybrid robots, and digital life. For instance, programmable biomaterials enable fine-tuned control over material structure and performance in response to external stimuli; biosensors facilitate real-time, highly sensitive monitoring of cellular metabolism or neural activity; 3D/4D bioprinting significantly enhances the biomimetic fidelity and controllability of organoids at the tissue level and in terms of cellular heterogeneity; biohybrid robots demonstrate potential in precise manipulation, environmental detection, micro-scale operation, and life-like system modeling; and digital life technologies propel life sciences from “observing life” toward “computing life”, laying a revolutionary technological foundation for future precision medicine, drug design, public health, and biomanufacturing. These directions synergistically advance the precision design of molecular structures, dynamic regulation of cellular behavior, and systematic reconstruction of tissue functions, ultimately enabling dynamic replication, precise intervention, and continuous optimization of physiological functions at the organ or even organismal level. Finally, the article emphasizes that, despite rapid technological convergence, challenges such as underdeveloped regulatory framework, ambiguous ethical boundaries, and poorly defined safety risks remain. Accordingly, it proposes the construction of a dynamic and adaptive regulatory system for convergent technologies, the establishment of new interdisciplinary “translation” and collaboration mechanisms, and the integration of ethics and safety considerations into the very source of technological innovation. Looking ahead, with continued breakthroughs in AI, digital twins, advanced materials, and automated platforms, the convergence of biological and non-biological technologies is expected to advance higher levels of intelligent collaboration, driving a new wave of scientific and industrial revolution.



**Key words:** biotechnology; materials science; sensing technology; artificial intelligence; integrated development

生物与非生物的交叉融合已成为当今科技领域最具颠覆性的前沿方向之一,尤其是生物技术与材料科技、微纳制造、传感技术以及人工智能(artificial intelligence, AI)等领域的融合日趋深入,正推动创新成果在分子到生物个体的多尺度层面实现协同演进。本文梳理了生物与非生物技术交叉融合的底层逻辑、研究进展及面临的挑战,并展望了未来该领域在技术创新与产业应用方面的发展前景。

## 1 生物与非生物技术交叉融合的底层逻辑

生命体在漫长的演化历程中形成了高度复杂且高效的自主调控、信息处理与能量代谢机制,但其内在过程通常难以被精确感知、量化计算与有效调控。随着传感技术、信息技术与AI的飞速发展,非生物技术正以前所未有的深度和精度赋能生命科学,为解析复杂生命过程提供可感知、可计算、可设计的技术支撑。通过在生物与非生物界面构建稳定高效的耦合机制,结合人工合成与仿生设计策略,有望实现这两类系统的深度整合、协同集成与动态迭代,推动功能叠加向价值创造的范式跃迁(图1)。

### 1.1 跨越生命特性与工程属性的系统整合

生物与非生物技术深度融合的核心,在于构建跨越生命系统与人工系统物理、信息与功能边界的系统耦合机制。相关领域的持续突破推动了细胞信号、电子信号与机械反馈在同一集成系统内实现双向乃至多向的动态转换。例如,基于导电聚合物与膜蛋白协同设计的生物电子接口,可精准模拟天然

细胞膜的特性,既为细胞生理过程的原位监测提供全新工具,也为药物筛选和类器官芯片的构建开辟新路径<sup>[1]</sup>;基于细菌视紫红质的光电耦合系统,能通过光刺激直接驱动电流信号,为混合传感器赋予可重写、可训练的智能响应能力。这些生物混合系统兼具自组织、自参照与动态适应的生命特性,同时保留了工程系统的可设计性与可编程性,从根本上打破了传统的“生物体-机器”的二元划分,实现生命特性与工程可控性的协同。其系统逻辑更趋近于“可编程的生命模块”或“生物混合智能系统”,既能感知环境变化、整合多模态输入,又能自主调整状态以执行复杂任务,标志着生物与非生物融合正从组件集成阶段迈向系统智能的全新阶段<sup>[2]</sup>。

### 1.2 贯通分子到个体的跨层级技术链条

当前,生物与非生物技术的融合已构建起较为完整的技术链条,助力开展从分子到个体的跨层级系统研究,推动生命科学研究从“被动观察”向“主动设计”转变。在分子尺度,酶-电极界面已被广泛应用于高效的能量转换过程:例如,将半导体与氢化酶联用,在大肠杆菌中表达[FeFe]氢化酶,并引入纳米TiO<sub>2</sub>,可实现高效光催化产氢<sup>[3]</sup>;通过外加Mg(OH)<sub>2</sub>诱导绿藻聚集,实现长期连续产氢<sup>[4]</sup>。在细胞层面,微电极阵列与活细胞网络集成的细胞芯片,为神经药物筛选与毒性检测提供高通量平台:例如,利用人类诱导多能干细胞来源神经元,在多孔位微电极阵列(multi-electrode array, MEA)上评估药物/精神活性物质诱导的电生物学变化,证实了MEA在神经

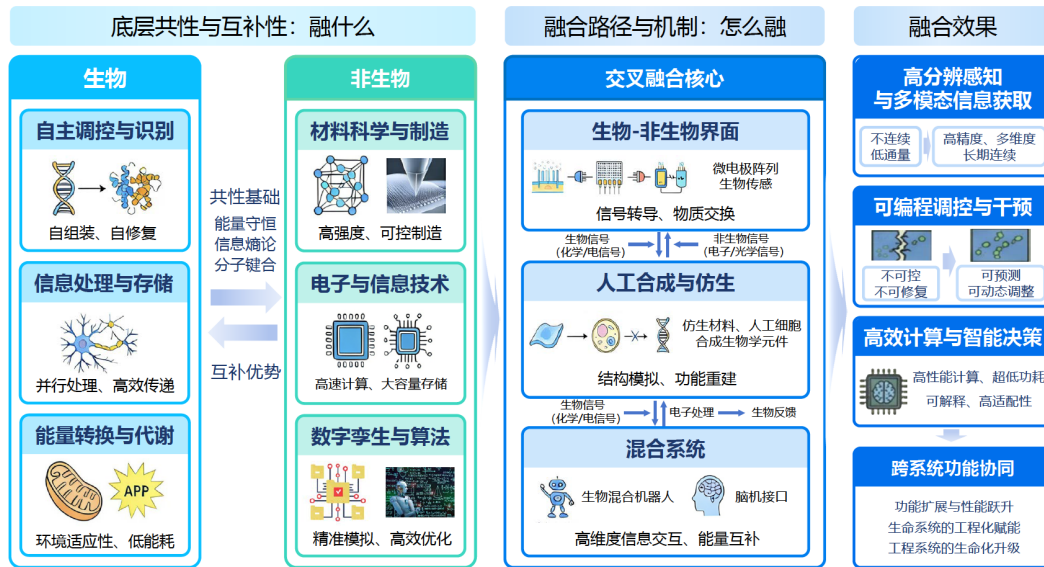


图1 生物与非生物技术交叉融合的内在逻辑与结合机制

左侧展示生物系统(如自主调控与识别、信息处理与存储、能量转换与代谢)与非生物系统(如材料科学与制造、电子与信息技术、数字孪生与算法)在能量守恒等方面的共性基础与互补优势;中间部分揭示融合的核心机制,包括生物-非生物界面构建、人工合成与仿生、混合系统集成三大路径;右侧呈现融合带来的关键成效,最终推动功能叠加向价值创造跃迁。

Figure 1 The inherent logic and integration mechanisms between biological and non-biological technologies

The left panel illustrates the common foundations and complementary advantages of biological systems (such as self-regulation and recognition, information processing and storage, energy conversion and metabolism) and non-biological systems (such as materials science and manufacturing, electronics and information technology, digital twins and algorithms) in areas such as energy conservation; the middle panel reveals the core mechanisms of integration, including the construction of bio-nonbio interfaces, artificial synthesis and biomimicry, and hybrid system integration; the right panel presents the key achievements brought about by this integration, ultimately driving the transition from functional superposition to the emergence of value creation.

毒性评估中的可行性与高灵敏度<sup>[5]</sup>。在器官层面,结合类器官-微流控技术构建的“器官芯片”系统,能模拟肠道、肺、肝等组织的力学与生理环境:例如,集成肠道微生物群的肠道芯片模型,成功再现了肠道屏障功能、免疫反应及与共生菌群的互作机制<sup>[6]</sup>。在系统层面,技术融合正从控制外部电子设备延伸到对“活体执行器”(living actuators)的直接调控:例如,新一代柔性、软体、生物混合神经接口,通过整合导电高分子、水凝胶、生物材料与活细胞网络,实现对神经系统更自然、更长期的信号记录与刺激<sup>[7]</sup>,此类“半活体接口”既能接收脑信号,也能向生物组织提供类生物刺激,有望成为脑机接口与生物执行器之间的关键桥梁。

### 1.3 推进新功能涌现与产业应用拓展

生物与非生物技术的深度融合,正从零散的单点交叉升级为系统性协同创新。这一融合跨越生物技术、材料科技、柔性电子、AI等多个领域,催生了生物混合机器人等前沿方向,赋予工程系统柔性、自适应和环境响应等“类生命”特征。例如,生物混合

机器人通过整合活体细胞或组织与合成材料,利用肌肉细胞的收缩或生物组织的天然响应,打破了传统机械与电子系统的功能边界<sup>[8]</sup>。

同时,生物与非生物技术融合正成为培育新质生产力、推动绿色转型的重要引擎。一方面,AI、大数据与自动化平台的引入,促使生物研发与制造从经验驱动转向数据与模型驱动,效率与精度均得到大幅提升。以AlphaFold为代表的AI蛋白质结构预测工具,极大缩短了从分子设计到功能实现的周期,为酶工程、生物材料和生物制造提供了关键技术支撑<sup>[9]</sup>。另一方面,这些融合技术为资源循环利用和低碳转型提供了新路径。通过精准设计合成酶、工程菌株和可编程生物材料,实现污染物降解、废弃物资源化,以及碳、氮等元素的高效转化,从而减少对高能耗、高排放工艺的依赖。

## 2 跨层级融合驱动生物与非生物系统取得新进展

生物与非生物的深度融合,以“材料-器件-系统”为主线,并以贯穿全生命周期的“数字孪生”技术方法为支撑,在“分子-细胞-器官-个体”多尺度下,精确调

控界面相互作用与信息传递过程,实现生物与非生物功能的协同涌现,形成多个融合技术关键节点与重要应用方向,包括可编程生物材料、生物传感器、3D/4D生物打印、脑机接口、生物混合机器人等(图2)。

## 2.1 推动分子到细胞层面的工程生物系统新范式

生命系统正从“被动解析对象”转变为“可设计、可编程、可构建”的主动工程体系。材料科技、微纳制造、智能传感与AI等科学与技术领域持续融入生命科学整合研究,赋能分子结构的精准设计、细胞行为的动态调控与组织功能的系统重构。

### 2.1.1 生物技术与材料科技融合, 实现可编程生物材料创新发展

可编程生物材料融合生物学、材料科学与计算机科学等多学科领域,通过靶向分子互作、定制化化学修饰及对外部刺激的敏感响应,实现对材料结构与性能的精细调控。这类材料具备动态响应能力,能够随温度、pH值、机械力等环境变化动态调整自身属性或行为,展现出高度的多功能性与适应性<sup>[10]</sup>。

近年来,可编程生物材料正深刻重塑基础研究与临床治疗的传统范式。在神经修复与再生领域,基于BaTiO<sub>3</sub>纳米颗粒与I型胶原水凝胶开发的可注

射压电材料,能够将机械刺激转化为电信号,支持胶质细胞介导的神经修复<sup>[11]</sup>。在癌症治疗领域,可编程的单态氧电池系统通过肿瘤微环境响应型分子开关,实现治疗剂的选择性按需释放,在增强抗肿瘤疗效的同时显著降低全身毒性,突破了传统光动力疗法的瓶颈。在骨骼修复领域,动态核酸材料、电响应生物材料、可编程生物活性支架、靶向骨骼再生纳米材料、顺序再生表面工程植入物及刺激响应释放材料等层出不穷。同时,AI的引入有望通过整合患者数据,在材料设计、支架结构与治疗方案选择上实现精准优化,提高组织修复和再生的成功率<sup>[12]</sup>。

此外,可编程生物材料的应用已扩展至多个领域:在环境领域,可用于污染物的精准感知与高效清除、智能水处理及碳捕获;在食品工业领域,可用于开发指示新鲜度或释放抗菌剂的活性包装材料<sup>[13]</sup>;在农业领域,可实现基于环境信号的精准农药和肥料缓释,以及作物健康监测;在能源领域,通过构建生物-光化学装置,可有效拓展人工光合作用的光谱利用范围<sup>[14]</sup>;在智能建筑领域,可用于自修复混凝土研发及能响应温湿度变化的动态建筑界面设计。值得关注的是,利用芽孢的超耐受特性,在保持生命

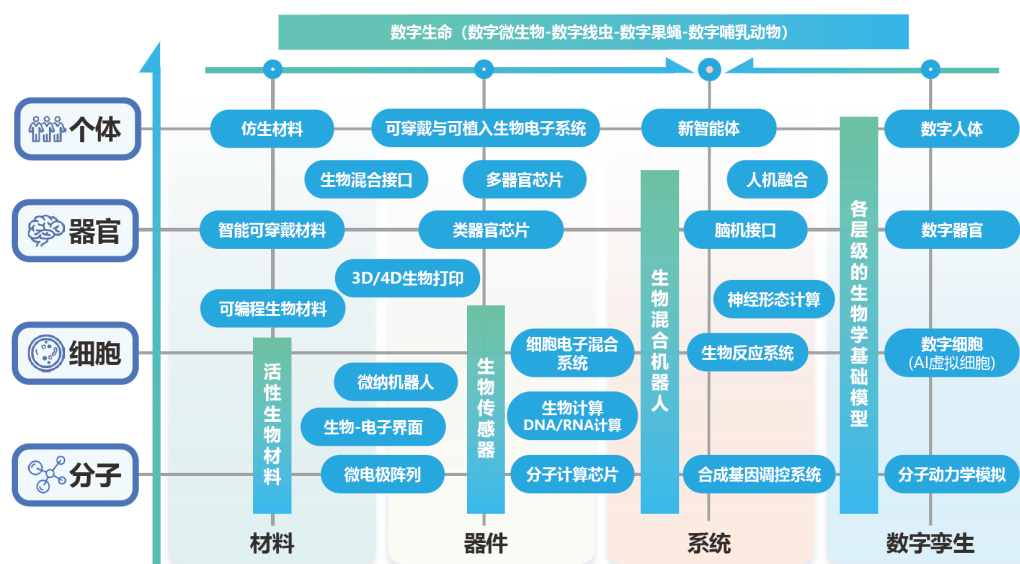


图2 生物与非生物的技术融合框架

图片展示了从分子到个体层级中,材料、器件、系统与数字孪生技术的交叉发展路径,涵盖仿生材料、生物混合接口、类器官芯片、数字细胞与数字人体等关键节点,体现“物质-信息-功能”的融合趋势。

Figure 2 An integration framework for the fusion of biological and non-biological systems

This figure delineates the interdisciplinary development pathways of materials, devices, systems, and digital twin technology across molecular to individual levels, covering key areas such as biomimetic materials, biohybrid interfaces, organ-on-a-chip technology, digital cells, and digital human models, reflecting the trend of integration among “matter, information, and function”.

系统可编程的同时,可实现材料的长期储存与按需激活,突破活体材料短寿命、环境依赖强的瓶颈,为生物传感、催化、食品包装乃至太空建材等领域提供全新可行路径<sup>[15]</sup>。然而,可编程生物材料从实验室走向临床和产业化的进程中,在生物相容性、长期稳定性与动态控制精度三大核心维度上仍面临现实挑战,通过材料设计范式的革新、制造工艺的升级、评价体系的重构与政策生态的优化,有望充分挖掘其在多个领域的变革性潜力。

### 2.1.2 合成生物学技术与微纳制造融合,实现精准生物器件构建

合成生物学技术与微纳制造的深度融合,正推动新一代高精度、生物兼容、可编程的生物器件快速演进。通过基因线路设计、三维微结构打印与生物-电子界面工程的整合,可在活细胞、组织工程构建体乃至微尺度机器人系统中实现更精准的高层次功能控制。

在分子层面,结合光刻技术与自组装方法制备的微纳结构,能构建细胞外基质(extracellular matrix, ECM)仿真平台,为细胞行为调控提供精细的物理与化学边界条件<sup>[16]</sup>;基于高分辨纳米级图案化器件的生物-电子界面(如柔性微电极/纳米构造表面)可有效减缓异物反应并抑制纤维化,实现高性能的生物信号采集和刺激,在辅助化学药物方面展现出应用潜力<sup>[17]</sup>。此外,具有电-化学双响应特性的可注射导电水凝胶生物电子系统,通过将可氧化还原调控的共轭聚合物与天然ECM成分耦合,可在体内微环境刺激下实现电信号动态调制,促进神经元兴奋性恢复并增强受损神经组织的再生能力<sup>[18]</sup>。上述进展

所展现的“生物信号放大-机械信号调制-细胞行为响应”多维耦合模式,为精密生物器件的设计奠定了重要基础。

在细胞与组织层面,微纳制造技术为微流控系统组织工程精准调控提供了可能,通过微纳米级通道设计,可对液体流速、营养梯度、氧含量和代谢物清除等进行精确调节。新型生物微流控系统可对骨骼肌组织所需的水凝胶成分、成胶时间和细胞浓度控制进行优化,通过对收缩力、反应速度、组织形态、机械性能,以及与生长和分化相关基因表达的比较研究,展现了微纳制造系统构建的骨骼肌组织在体外3D环境中的性能优势,为相关实验设计提供全面指导<sup>[19]</sup>。进一步研究表明,可吞服光电微型装置能够与工程化微生物构建双向通信接口,通过光控基因线路在体内实现对细菌功能的实时调控,这种“生物-物理界面实时反馈控制”模式,为精密生物器件设计在复杂体内环境中的功能实现提供了重要借鉴<sup>[20]</sup>。

### 2.1.3 生物传感与人工智能、材料科技融合,推动性能升级与应用拓展

生物传感器自问世以来,在医学、环境监测等领域均取得了显著进展。近年来,生物传感器已实现与智能手机、可穿戴监测系统、芯片实验室和器官芯片技术的无缝集成。

AI与生物传感的深度融合,正逐渐成为推动该领域技术发展的重要驱动力(图3)<sup>[21]</sup>。通过对大规模数据集的快速分析处理,AI可以识别复杂模式、捕捉微弱趋势及检测异常,实现对动态环境下传感数据的实时预测与决策支持<sup>[22]</sup>。同时,AI还能够提

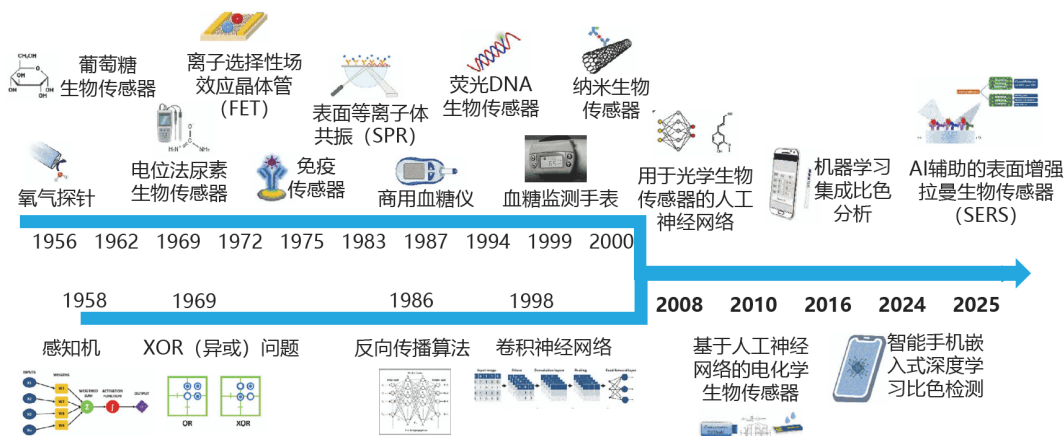


图3 生物传感器与AI的发展及其交叉融合历程

Figure 3 The development and convergent evolution of biosensors and AI

高传感器的灵敏度、特异性和稳定性,通过滤除噪声和干扰信号,让检测结果更加准确可靠<sup>[23,24]</sup>。

同时,材料创新推动了生物传感器性能的跃升。碳纳米管、石墨烯、金属纳米颗粒、金属有机框架等先进纳米材料的应用,使生物传感器在灵敏度、选择性、功能性和小型化方面实现突破。此外,分子生物学的快速发展推动了亲和力生物传感器的迭代升级,使其能够检测极低浓度的DNA和蛋白质,在生物医学领域展现出广泛的应用前景<sup>[25]</sup>。随着检测对象从葡萄糖逐步扩展到食品安全、农业、药物研发、医学诊断等多领域的分析物,生物传感器的应用边界正持续拓宽。

### 2.1.4 生物数据与人工智能融合,推动可预测生命系统的发展

随着多组学数据与AI的融合发展,生物系统的

研究正逐步从“局部机制解析”迈向“全局系统理解”。通过海量生物数据大规模训练生成的计算模型(表1)<sup>[26]</sup>,为跨尺度、跨层级的生物信息建模提供了统一框架,正系统性重塑从基因到细胞层面的计算生物学范式。

在基因组和转录组层面,通过将DNA序列视为类似自然语言的“文本”,使计算模型得以在全基因组尺度上学习可迁移的通用表示。以DNABERT<sup>[27]</sup>、DNABERT-2<sup>[28]</sup>、Nucleotide Transformer<sup>[29]</sup>等为代表的模型,显著提升了对顺式调控元件、转录因子结合位点以及基因变异效应的预测能力;转录组学相关模型的研究重点也从“是否表达”拓展至“如何表达”。生成式模型(如GenerRNA<sup>[30]</sup>)开始应用于RNA序列设计,为RNA药物和基因调控工具开发奠定了基础。在蛋白质层面,ProteinBERT<sup>[31]</sup>、ESM2<sup>[32]</sup>、

表1 不同层级的生物大模型(例举)<sup>[26]</sup>

Table 1 A list of biological large language models at different levels

层级	模型	年份	架构	描述
基因组	DNABERT-2	2024	Transformer(仅编码器);预训练+微调	针对核心/近端启动子、表观遗传标记、转录因子结合位点以及剪接位点的预测
	Nucleotide Transformer	2024	Transformer(仅编码器);预训练+微调	针对增强子、启动子、表观遗传标记以及剪接位点的预测
	Evo	2024	StripedHyena(仅解码器);预训练+微调	针对适应度效应、必需基因以及原核生物启动子-核糖体结合位点(RBS)配对的预测
	GPN	2023	卷积神经网络(CNN)+Transformer;预训练+微调	全基因组变异效应预测;基因组结构建模;DNA基序识别
	DeepSEED	2023	条件生成对抗网络(cGAN)+DenseNet-LSTM;预训练+微调	DNA序列生成;组成型启动子、多西环素(Dox)诱导型启动子以及异丙基-β-硫代半乳糖苷(IPTG)诱导型启动子的设计
转录组	RNABERT	2022	Transformer;预训练+微调	RNA家族分类;新转录本注释;RNA二级结构预测
	RNA-MSM	2024	Transformer;预训练+微调	RNA溶剂可及性与RNA二级结构的预测
	GenerRNA	2024	Transformer(仅解码器);预训练+微调	新RNA序列与特定性质RNA序列的生成
	Bert2Ome	2023	CNN+Transformer;预训练+微调	2-O-甲基化位点预测
	蛋白质组	ProtTrans	2021	Transformer;预训练+微调
ProtGPT2		2022	自回归Transformer;预训练+微调	蛋白质序列生成
ZymCTRL		2022	Transformer;预训练+微调	酶的生成
OntoProtein		2022	双向变换器模型(BERT)+知识图谱;预训练+微调	蛋白质-蛋白质相互作用;蛋白质工程(荧光、稳定性);蛋白质功能与二级结构的预测
AlphaFold3		2024	扩散模型(Diffusion);无预训练	蛋白质-配体相互作用;蛋白质-核酸相互作用;蛋白质结构预测
细胞	scBERT	2022	BERT;预训练+微调	基因间相互作用预测;细胞类型注释;新型细胞类型发现
	scFoundation	2024	Transformer;预训练+微调	单细胞药物反应预测;组织药物反应识别
	scGPT	2024	Transformer;预训练+微调	单细胞聚类分析;基因调控网络推断
	STATE	2025	Transformer;预训练+有监督训练	单细胞水平的扰动响应预测;跨细胞类型泛化预测
	CausCell	2025	结构因果模型(SCM)+ Diffusion;端到端的训练	单细胞层面的因果可解释的表示学习;对不同生物学干预条件下细胞状态变化的可控模拟

ProtTrans<sup>[33]</sup>等大模型通过对数亿级蛋白质序列的预训练,在结构预测、突变效应评估和蛋白质设计等任务中展现出高度通用性。其中,AlphaFold系列模型等标志性成果,从最初的结构预测工具发展为能够统一建模蛋白质、核酸与小分子复合物的生成式系统,极大降低了结构生物学对实验解析的依赖<sup>[34]</sup>,实现了从“序列理解”向“结构与功能联合建模”的跃迁。

在细胞层级,scGPT<sup>[35]</sup>、scFoundation<sup>[36]</sup>、scBERT<sup>[37]</sup>等单细胞模型通过对大规模单细胞转录组和多组学数据的预训练,实现对细胞状态、细胞类型和调控网络的统一表征。这类模型不仅提升了细胞聚类和注释的准确性,也为跨组织、跨物种的细胞图谱构建提供了通用计算框架。2024年12月,美国斯坦福大学、基因泰克制药公司和陈-扎克伯格基金会联合发起倡议,呼吁全球运用AI技术构建虚拟细胞<sup>[38]</sup>。2025年,多项虚拟细胞模型陆续发布:基于1.67亿个细胞的观察数据以及超过1亿个细胞的扰动数据训练的STATE模型,涵盖70种细胞系,可预测各类干细胞、癌细胞和免疫细胞对药物、细胞因子或基因扰动的反应,通过学习“扰动-状态转移”映射,实现对细胞命运变化的定量预测<sup>[39]</sup>;微软亚洲研究院(上海)与同济大学合作开发的CausCell模型,首次将结构因果模型与扩散模型深度融合,实现了细胞尺度的因果解耦表征与可控反事实生成,使模型不仅能预测结果,还能反推出关键调控节点,为虚拟细胞构建提供了可解释、可泛化的“白盒”新路径<sup>[40]</sup>;耶鲁大学等机构开发的CellForge模型,能够模拟人类科研团队协作方式,实现单细胞扰动建模的自动化,显著提高了研究效率<sup>[41]</sup>。

## 2.2 驱动器官到个体层面的混合生命系统应用新前沿

生物技术与工程技术、材料科技及AI的深度融合,正推动生物与非生物系统从实验室的概念走向器官、个体乃至整体生命系统的实际应用。这类混合系统不仅能够构建模拟甚至部分替代人体功能的结构,还借助计算建模、实时传感与智能调控算法,实现对器官和个体生理功能的动态复现、精准调控与持续优化。

### 2.2.1 类器官与器官芯片技术迈向高仿生与智能化

类器官研究正逐步由依赖自组织的静态培养模式,转向可设计、可调控的工程化构建新路径。目

前,研究人员已经成功培养出小肠<sup>[42]</sup>、大脑<sup>[43]</sup>、肝脏<sup>[44]</sup>、骨骼<sup>[45]</sup>和肾脏<sup>[46]</sup>等多种具有自我更新和多谱系分化能力的类器官。3D生物打印技术通过精准控制多类型细胞与生物材料的空间排布,在组织尺度与细胞异质性方面显著提升了类器官的仿生性和可控性,这一优势在骨骼、皮肤、心脏、肝脏等多类组织模型中获得验证<sup>[47,48]</sup>。在此基础上,4D生物打印引入时间维度,通过使用水凝胶等智能响应材料,实现打印结构在温度、pH、光等外部刺激下发生形变或功能演化,拓展了再生医学的边界,也为模拟人体组织动态功能提供了新范式<sup>[49]</sup>。例如,仿生4D打印的血管支架能够精确控制卷曲方向和曲率,通过时空交联实现生理环境二次响应,精准适配血管重建的临床需求<sup>[50]</sup>。与此同时,支撑这一技术演进的生物墨水研究也呈现多元化创新态势,在力学性能调控、生物相容性及生物活性因子负载等方面持续取得进展,如由海藻酸盐和去细胞化的细胞外基质(decellularized extracellular matrix, dECM)组成的生物墨水兼具流变学特性及生物诱导功能<sup>[51]</sup>,基于水凝胶结构设计的生物墨水可用于支持组织再生<sup>[52]</sup>,去材料化无支架的高细胞密度生物墨水可打印出与真实器官一样致密、复杂的功能性活体组织<sup>[53]</sup>,为复杂组织的长期培养和功能维持提供了关键支撑<sup>[54]</sup>。

器官芯片作为类器官功能研究的关键平台,通过集成微流控、细胞生物学和工程技术,可精准模拟体内器官的微环境与生理动态过程。已有研究在肝、肺、心脏等器官芯片中复现了代谢转化、屏障功能、电生理活动及类蠕动运动等关键生理过程,显著提升了体外模型对真实器官功能的模拟精度。例如,哈佛大学Wyss研究所开发的肺芯片,成功引入机械拉伸、流体剪切力等关键力学刺激,再现了呼吸和肠道蠕动等生理过程<sup>[55]</sup>。北京大学研发的堆叠阵列芯片由上层的肝脏芯片和下层的巨噬细胞芯片组成,能够模拟体内的动态微环境,有望加速药物研发进程,降低临床用药风险<sup>[56]</sup>。此外,在药物研发领域,基于类器官芯片获得的临床前数据已开始支撑新药进入临床试验<sup>[57]</sup>。2025年4月,美国食品药品监督管理局(Food And Drug Administration, FDA)宣布将逐步淘汰传统动物实验,鼓励采用类器官和器官芯片等新兴替代技术进行安全性和有效性评估<sup>[58]</sup>,标志着药物研发范式与临床试验监管体系正

加速向更高效、更伦理友好的方向转型。

未来,多器官集成将成为该领域的关键突破方向,其复杂性与系统性将显著提升。研究重心也将从单一器官的体外模拟,转向构建包含心脏、肝脏、肾脏等多个器官芯片协同工作的集成化平台,以更精准地复现人体整体的生理交互、代谢循环及疾病动态演变过程。

### 2.2.2 新一代脑机接口加速实现临床与产业应用

近年来,脑机接口正加速迈入技术爆发与应用落地的新阶段。神经环路解析、基因编码指示剂等领域取得突破性进展,提升了脑信号感知与调控的精度;柔性电子、低功耗芯片与AI算法等的创新,则为信号采集、解码与反馈提供了高性能、微型化支撑。二者协同推动脑机接口呈现出以脑感知和脑调控为双轮驱动、深度融合且智能化的发展态势。

在脑感知领域,研究重点聚焦神经信号的高精度、高通量采集与解码,通过融合AI算法、先进传感器与低噪声信号处理芯片,实时识别用户意图并对复杂脑状态进行精准评估,为人机交互、神经康复和健康监测提供可靠输入。近年来,用于无线双相深部脑刺激的无铅双频超声植入物<sup>[59]</sup>、柔性蛇形电极探针<sup>[60]</sup>、具有柔性可驱动特性的神经蠕虫(NeuroWorm)电极<sup>[61]</sup>等新型电极相继出现,生物-电子接口正经历从静态到动态、从被动记录到主动智能探测的范式革新。同时,新型神经接口也朝着最小侵入性、高灵敏度以及稳定记录的方向演进,在蚕丝蛋白电子神经器件<sup>[62]</sup>、可拉伸自卷微流体电子设备<sup>[63]</sup>等方面取得突破,实现了对癫痫等病理信号的高灵敏、稳定监测,为神经系统疾病的研究提供了新工具。在脑调控领域,脑机接口技术正由传统的开环刺激向“感知-决策-调控”一体化的闭环系统升级,以实现慢性疼痛、运动功能障碍等的精准干预。

在此进程中,国内外企业纷纷加大投入、加快布局。国际方面,以Neuralink、Synchron、Blackrock Neurotech等公司为代表,持续推进侵入式与非侵入式脑机接口的临床验证与产品化进程,例如Neuralink公司提出将在2026年开启脑机接口设备的“大规模量产”,并推进流程高度精简、近乎完全自动化的手术方案;国内则涌现出脑陆科技、博睿康、强脑科技、臻泰智能等一批创新企业,在神经信号采集、算法解码、神经康复等领域取得显著进展。同时,监管层面的突破也显著加快了脑机接口的转化

进程。2025年,Medtronic的自适应脑深部电刺激系统(aDBS)<sup>[64]</sup>、Precision Neuroscience的皮层表面脑机接口系统<sup>[65]</sup>以及Neuralink的植入式脑机接口设备获美国FDA批准或被授予“突破性设备”(Breakthrough Device)认定<sup>[66]</sup>,这些技术聚焦神经环路疾病的闭环治疗与神经功能重建,强调临床落地与安全性,标志着脑机接口在神经系统疾病治疗、功能替代及人机交互等领域的临床转化已进入快车道。

### 2.2.3 生物混合机器人从概念探索走向系统化应用

生物混合机器人(biohybrid robotics)系统是一类将活体生物系统(如肌肉、神经元或感受细胞)与人工构建的工程结构和控制单元在功能与物理层面紧密耦合的新型机器人系统<sup>[67]</sup>。随着工程技术的发展,这类系统不仅能够利用活体肌肉的高度适应性,还可借助活体感受细胞的灵敏响应乃至神经元的计算与控制特性,在精准操控、环境检测、微尺度操作和类生命系统建模等方面展现出潜在应用价值。

基于组织工程的生物混合机器人融合了活体细胞、生物组织与工程材料,其核心功能的实现依赖于细胞的代谢活动与组织的力学特性。例如,全球首个由非洲爪蟾胚胎细胞自组织形成的多细胞生物机器人Xenobots,具备自主移动与损伤后自我修复能力<sup>[68]</sup>;通过3D打印支架结合体外培养的人源肌肉纤维构建的生物混合手MuMuTA,可在电刺激下完成抓取、搬运等精细操作<sup>[69]</sup>。这类生物混合机器人在药物递送、类器官疾病建模、可降解微操作器件以及可再生医疗植入体等领域具有广阔的应用前景。

半机械生物混合机器人通过将机械部件与部分或完整生物体进行功能耦合,利用生物体与生俱来的神经肌肉控制结构、行为策略与超高能效,实现传统人工执行器难以达到的机动性与环境适应性,在危险环境取样、生态监测等场景具有较大应用潜力。例如,搭载生物混合感知系统的扑翼机器人,既有鸟类羽毛的自然振动结构,又具备压电材料的柔性特性,能够识别扑翼频率、风速、俯仰角和翼形等关键飞行参数,准确率接近100%<sup>[70]</sup>;融合虫群导航算法的半机械昆虫群,能够执行基础设施检查、废墟搜救等任务,弥补了传统机器人无法在复杂或狭窄空间作业的缺陷<sup>[71]</sup>。此外,融合磁性纳米材料的生物混合磁性机器人因其在复杂生物流体中的精确导航能力,在微创疾病诊断与治疗中具有独特优势(表2)<sup>[72]</sup>。

表2 生物混合磁性机器人在医疗健康领域的应用(例举)  
Table 2 Applications of bio-hybrid magnetic robots in the healthcare field

生物混合磁性机器人	尺寸	药物负载	驱动力	磁修饰方式	应用场景
重建红细胞 (RRBCs)	~20 $\mu\text{m}$	Mn-TPPS4、DOX	永磁体	磁性纳米颗粒负载	MRI造影成像、治疗性药物递送
红细胞基微马达	6~8 $\mu\text{m}$	量子点/阿霉素	超声波	磁性纳米颗粒负载	治疗与诊断试剂
磁导航红细胞仿生微马达	2 $\mu\text{m}$	光敏剂	超声波	磁性纳米颗粒负载	光动力癌症治疗
DOX负载葡萄糖/葡萄糖酸包被磁性纳米颗粒	(91.2 $\pm$ 20.8) nm	阿霉素/葡萄糖/葡萄糖酸	永磁体	磁性纳米颗粒负载	癌症治疗
双响应生物混合中性机器人	~105 nm	紫杉醇	电磁系统	磁性纳米颗粒负载	主动靶向递送
工程化磁小体	~100 nm	PD-1抗体/TGF- $\beta$ 抑制剂	永磁体	无	癌症治疗
M1巨噬细胞膜伪装磁性纳米机器人	(182 $\pm$ 3) nm	阿霉素/黑磷量子点	电磁系统	磁性纳米颗粒负载	癌症化学-光热治疗
精子混合微马达	10 $\mu\text{m}$	阿霉素	ATP驱动力	负载	靶向药物递送
IRONsperm	~60 $\mu\text{m}$	阿霉素	电磁系统	静电吸附	靶向药物递送
菊花花粉衍生生物混合磁性微机器人 (CDBMRs)	~30 $\mu\text{m}$	阿霉素	旋转磁场	原位沉积	主动药物递送
磁性海胆状胶囊机器人 (MUCRs)	~25 $\mu\text{m}$	L-天冬氨酸	电磁系统	负载	生物膜清除
海洋磁球菌MC-1株	1~2 $\mu\text{m}$	含药纳米脂质体	电磁系统	无	主动药物递送
趋磁螺菌AMB-1	~2 $\mu\text{m} \times$ 0.5 $\mu\text{m}$	吡啶菁绿纳米颗粒	电磁系统	无	靶向癌症治疗
细菌生物混合微机器人	-	阿霉素和吡啶菁绿	电磁系统	生物素-链霉亲和素结合	刺激响应型货物递送
生物混合微机器人	~5 $\mu\text{m}$	-	旋转磁场	酰胺键	成像引导癌症治疗

#### 2.2.4 数字生命推动生命系统的精准模拟与医疗健康应用

数字生命通过高精度的生命系统建模与模拟,实现从微观分子机制到个体整体生理动态的全方位数字化重构,推动生命科学从“观察生命”走向“计算生命”,为精准医学、药物设计、公共健康与生物制造筑牢革命性技术基础。

虚拟器官是结合器官芯片、医学影像与多物理场仿真技术,通过构建心脏、肝脏、大脑等器官结构-功能-病理演化的数字模型,为药效预测与器官尺度的病理推演提供支撑。法国达索系统(Dassault Systèmes)2014年发起的“活心脏”计划(Living Heart Project)<sup>[73]</sup>,旨在通过开发高度准确的个性化数字人体心脏模型,革新心血管科学和医疗器械开发,是全球首个获得美国FDA认可的数字化人体心脏建模工具;2025年3月,达索系统宣布新一代“活心脏”模型进入测试阶段,支持面向单个患者或特定群体的高度定制化模拟,为精准医疗、器械研发和临床决策提供了可扩展的新范式<sup>[74]</sup>。同时,其他器官的数字化研究也在不断取得突破,例如“数字孪生肝脏”用于体外/临床干预的模拟测试与药物代谢预测<sup>[75]</sup>;“数字孪生脑”则以860亿神经元规模及百万亿突触,构建起全人脑尺度的大脑模拟平台<sup>[76]</sup>。

在细胞与器官的数字化基础上,虚拟人体(virtual human或human digital twin, HDT)可实现从多器官系统到完整生命体的数字化建模<sup>[77]</sup>。HDT的目标并不仅仅是静态解剖或结构模拟,而是打造动态、全过程、个体化的“数字生命孪生体”:通过不断接收来自真实个体的多源数据(如可穿戴设备、医学影像、传感器、电子病历等),实时同步与更新数字模型,精准映射身体状态、生理变化、生活方式、环境影响等。目前,HDT更多还是在理论探索/架构设计层面,从概念落地到可靠应用仍面临跨器官动态耦合数据匮乏、超高算力需求、模型验证困难等多重核心瓶颈。未来,随着技术发展,HDT将为空间健康、慢病管理、精准医疗及公共卫生决策等领域,注入前所未有的技术动能<sup>[78]</sup>。

### 3 面向技术融合时代的治理体系与未来挑战

生物与非生物技术的深度融合正快速重塑科研范式与产业格局,但其治理体系明显滞后于技术创新,核心问题在于缺乏前瞻性、系统性和包容性的管理框架及实施细则。这不仅可能抑制技术潜力的释放,还可能带来安全与伦理风险。因此,构建适配技术融合时代的治理新框架,已成为推动该领域健康发展的关键。

### 3.1 构建动态适应性的融合技术监管体系

当前,针对生物与非生物混合体(如类器官芯片、数字生命、生物混合机器人、智能生物材料等)的监管仍存在空白。传统以“纯生物/纯器械”二分法为基础的审批体系,难以适配这些兼具生命活性、信息处理与工程可控性的新型实体的合规需求。为此,首先需要对这些新系统及相关产品进行界定,再构建基于风险分级、模块化且动态可调整的评估体系,根据其技术成熟度、暴露途径与应用场景对监管强度实行差异化管理。同时,通过试点“监管沙盒”(regulatory sandbox)与受控试验场景,在坚守安全底线的同时为创新留出受控的试错空间<sup>[79]</sup>。

### 3.2 建立跨学科“翻译”与协同新机制

不同学科在术语、范式与评价标准上的差异,已成为制约从概念构想到原型迭代的关键瓶颈。应对这一挑战,需建立跨学科的“翻译”机制,而非简单将不同学科“拼盘”组合。基因本体参考基因组计划(Gene Ontology's Reference Genome Project)提供了一个极富启发性的范例,它把来自不同物种、不同数据库、不同研究团队的基因功能注释映射到共同语义框架下,大幅提升了跨物种、跨平台的数据互操作性与研究协同效率<sup>[80]</sup>。鼓励设立交叉学位项目、联合实验室与数据平台,培养既精通生命科学又熟知工程与算法的新型复合人才,亦是应对挑战的重要举措。此外,在立项评审与过程管理中引入跨学科评估指标与联合评审机制,可避免单一学科范式对创新路径的过早筛选与限制。

### 3.3 将伦理与安全嵌入技术创新源头

随着融合系统逐渐趋近生命与智能的边界,伦理争议与安全隐忧持续加剧。类器官是否会产生初级感知、可编程微生物的基因线路在自然环境中是否会失控扩散等诸多问题,已超越单纯技术范畴,成为必须直面的公共价值与社会共识议题。例如,有评论指出,人脑类器官(human brain organoids)若具备某种程度的“潜意识”(potential sentience)或神经复杂性,其道德地位、研究用途、未来应用都可能引发重大争议<sup>[81]</sup>。此外,可编程微生物环境释放后可能导致不可控扩散与生态扰动,若其设计、部署与回收机制缺乏透明监管,将进一步放大生物安全与恶意滥用风险。

为降低风险并提升社会信任,需将伦理、法律和社会影响(ethical, legal and social implications,

ELSI)深度嵌入生物与非生物技术融合的全生命周期,建立适应性、敏捷性的治理体系。例如,在项目立项与经费审查中设立强制性ELSI条目,在研发环节中设计缓解措施(如环境依赖型生存机制、基因“自杀开关”等),建立常态化、透明化的风险沟通与公众咨询机制等,推动伦理审查、风险评估与公众参与前置,而非事后补救,确保技术创新始终在负责任轨道发展。

## 5 展望

生物与非生物技术的融合正经历一场从界面耦合(interface coupling)到系统集成(system integration),再到智能共生(intelligent symbiosis)的深刻演进,其范式已超越早期单一器件或材料的“拼接式”创新,转向以多尺度协同、动态反馈与功能闭环为特征的复合系统重构,加速从实验室研究走向规模化产业应用。未来,随着AI、数字孪生、先进材料与自动化平台等技术的持续突破,融合系统将更加紧密、智能且可预测,应用场景也将从医疗健康、个性化营养、智能穿戴和可持续农业,拓展至深空深海探索、环境修复、城市生态治理及下一代人机协作、认知增强与教育等领域。在产业层面,这些技术将加速向可规模化、可监管的临床应用转化,推动精准诊疗与早期干预。同时,依托自动化制造和数字化质量控制,实现稳定、高通量的工业化生产,形成具备持续创新能力的新型产业体系。

生物与非生物技术的融合不仅正在重塑“生命”与“机器”的传统边界,更将催生一个以生命逻辑为灵感、工程理性为工具、人类福祉为目标的新型智能时代。与此同时,这一深度融合也对治理体系提出了更高的要求,亟待强化跨学科协作机制,建立动态适应性监管框架与前瞻性安全伦理研究。

## 参考文献

- [1] Manzer ZA, Ghosh S, Roy A, et al. Cell-free synthesis goes electric: dual optical and electronic biosensor via direct channel integration into a supported membrane electrode. *ACS Synth Biol*, 2023, 12: 502–10.
- [2] Gilbert C, Ellis T. Biological engineered living materials: growing functional materials with genetically programmable properties. *ACS Synth Biol*, 2019, 8: 1–15.
- [3] Honda Y, Hagiwara H, Ida S, et al. Application to photocatalytic H<sub>2</sub> production of a whole-cell reaction by

- recombinant *Escherichia coli* cells expressing [FeFe]-hydrogenase and maturases genes. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55: 8045–8.
- [4] Chen J, Li J, Li Q, et al. Engineering a chemoenzymatic cascade for sustainable photobiological hydrogen production with green algae. *Energy Environ Sci*, 2020, 13: 2064.
- [5] Kang KR, Kim CY, Kim J, et al. Establishment of neurotoxicity assessment using microelectrode array (MEA) with hiPSC-derived neurons and evaluation of new psychoactive substances (NPS). *Int J Stem Cells*, 2022, 15: 258–69.
- [6] Ballerini M, Galiè S, Tyagi P, et al. A gut-on-a-chip incorporating human faecal samples and peristalsis predicts responses to immune checkpoint inhibitors for melanoma. *Nat Biomed Eng*, 2025, 9: 967–84.
- [7] Boufidis D, Garg R, Angelopoulos E, et al. Bio-inspired electronics: soft, biohybrid, and “living” neural interfaces. *Nat Commun*, 2025, 16: 1861.
- [8] Kim MS, Kim YH, Choi Y, et al. Biohybrid actuators in robotics: recent trends and future perspectives of skeletal and cardiac muscle integration. *NPJ Robot*, 2025, 3: 37.
- [9] Jumper J, Evans R, Pritzel A, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 2021, 596: 583–9.
- [10] Song P, Zhou D, Wang F, et al. Programmable biomaterials for bone regeneration. *Materials Today Bio*, 2024, 29: 101296.
- [11] Shen J, Wu S, Wang Y, et al. Mechano-bioactive hydrogel bioelectronics for mechanical-electrical-bioenergetic conversion and glia-modulating neural regeneration. *Nat Commun*, 2025, 16: 11582.
- [12] Hayat H, Nukala A, Nyamira A, et al. A concise review: the synergy between artificial intelligence and biomedical nanomaterials that empowers nanomedicine. *Biomed Mater*, 2021, 16: 052001.
- [13] Gordon EB, Choi I, Amanipour A, et al. Biomaterials in cellular agriculture and plant-based foods for the future. *Nat Rev Mater*, 2025, 10: 500–18.
- [14] Kim J, Lin JA, Kim J, et al. A red-light-powered silicon nanowire biophotochemical diode for simultaneous CO<sub>2</sub> reduction and glycerol valorization. *Nat Catal*, 2024, 7: 977–86.
- [15] OH JJ, Linden FHV, Malci K, et al. Bacterially grown living materials with resistant and on-demand functionality. *Sci Adv*, 2025, 11: eadw8278.
- [16] Parvin N, Joo SW, Jung JH, et al. Innovative micro- and nano-architectures in biomedical engineering for therapeutic and diagnostic applications. *Micromachines (Basel)*, 2025, 16: 419.
- [17] Moon H, Aymon BFG, Deng J, et al. Adhesive non-fibrotic bioelectronic interfaces on diverse peripheral nerves for long-term functional neuromodulation. *Sci Adv*, 2025, 11: eadz3668.
- [18] Yang M, Wang L, Liu W, et al. Highly-stable, injectable, conductive hydrogel for chronic neuromodulation. *Nat Commun*, 2024, 15: 7993.
- [19] Kim J, Kim IU, Lee ZF, et al. Strategic approaches in generation of robust microphysiological 3D musculoskeletal tissue system. *Adv Funct Mater*, 2024, 34: 2410872.
- [20] Zhang X, Feng Z, Li H, et al. Ingestible optoelectronic capsules enable bidirectional communication with engineered microbes for controllable therapeutic interventions. *Nat Microbiol*, 2025, 10: 1841–53.
- [21] Akkaş T, Reshadsedghi M, Şen M, et al. The role of artificial intelligence in advancing biosensor technology: past, present, and future perspectives. *Adv Mater*, 2025, 37: e2504796.
- [22] Bhaiyya M, Panigrahi D, Rewatkar P, et al. Role of machine learning assisted biosensors in Point-of-Care-Testing for clinical decisions. *ACS Sens*, 2024, 9: 4495–519.
- [23] Liu MM, Zhang FF, Liu H, et al. Cell viability and drug evaluation biosensing system based on disposable AuNPs/MWCNT nanocomposite modified screen-printed electrode for exocytosis dopamine detection. *Talanta*, 2023, 254: 124118.
- [24] Zhang Y, Hu Y, Jiang N, et al. Wearable artificial intelligence biosensor networks. *Biosens Bioelectron*, 2023, 219: 114825.
- [25] Asal M, Özen Ö, Şahinler M, et al. Recent developments in enzyme, DNA and immuno-based biosensors. *Sensors (Basel)*, 2018, 18: 1924.
- [26] Guo F, Guan R, Li Y, et al. Foundation models in bioinformatics. *Natl Sci Rev*, 2025, 12: nwaf028.
- [27] Ji Y, Zhou Z, Liu H, et al. DNABERT: pre-trained bidirectional encoder representations from transformers model for DNA-language in genome. *Bioinformatics*, 2021, 37: 2112–20.
- [28] Zhou Z, Ji Y, Li W, et al. Dnabert-2: efficient foundation model and benchmark for multi-species genome. *arXiv*, 2024, <https://doi.org/10.48550/arXiv.2306.15006>.
- [29] Dalla-Torre H, Gonzalez L, Mendoza-Revilla J, et al. Nucleotide Transformer: building and evaluating robust foundation models for human genomics. *Nat Methods*, 2025, 22: 287–97.
- [30] Zhao Y, Oono K, Takizawa H, et al. GenerRNA: a generative pre-trained language model for *de novo* RNA

- design. PLoS One, 2024, 19: e0310814.
- [31] Brandes N, Ofer D, Peleg Y, et al. ProteinBERT: a universal deep-learning model of protein sequence and function. Bioinformatics, 2022, 38: 2102–10.
- [32] Lin Z, Akin H, Rao R, et al. Evolutionary-scale prediction of atomic-level protein structure with a language model. Science, 2023, 379: 1123–30.
- [33] Elnaggar A, Heinzinger M, Dallago C, et al. ProtTrans: toward understanding the language of life through self-supervised learning. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell, 2021, 44: 7112–27.
- [34] Abramson J, Adler J, Dunger J, et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold3. Nature, 2024, 630: 493–500.
- [35] Cui H, Wang C, Maan H, et al. scGPT: toward building a foundation model for single-cell multi-omics using generative AI. Nat Methods, 2024, 21: 1470–80.
- [36] Hao M, Gong J, Zeng X, et al. Large-scale foundation model on single-cell transcriptomics. Nat Methods, 2024, 21: 1481–91.
- [37] Yang F, Wang W, Wang F, et al. scBERT as a large-scale pretrained deep language model for cell type annotation of single-cell RNA-seq data. Nat Mach Intell, 2022, 4: 852–66.
- [38] Bunne C, Roohani Y, Rosen Y, et al. How to build the virtual cell with artificial intelligence: priorities and opportunities. Cell, 2024, 187: 7045–63.
- [39] Arc Institute's first virtual cell model: STATE[EB/OL]. (2025-06-24)[2025-12-24]. <https://arcinstitute.org/tools/state>.
- [40] Gao Y, Dong K, Shan C, et al. Causal disentanglement for single-cell representations and controllable counterfactual generation. Nat Commun, 2025, 16: 6775.
- [41] Tang X, Yu Z, Chen J, et al. CellForge: agentic design of virtual cell models. arXiv, 2026, <https://doi.org/10.48550/arXiv.2508.02276>.
- [42] Sato T, Vries RG, Snippert HJ, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche. Nature, 2009, 459: 262–5.
- [43] Lancaster MA, Renner M, Martin CA, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. Nature, 2013, 501: 373–9.
- [44] Takebe T, Sekine K, Enomura M, et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. Nature, 2013, 499: 481–4.
- [45] Janagama D, Hui SK. 3-D cell culture systems in bone marrow tissue and organoid engineering, and BM phantoms as *in vitro* models of hematological cancer therapeutics—a review. Materials, 2020, 13: 5609.
- [46] Kim JW, Nam SA, Yi J, et al. Kidney decellularized extracellular matrix enhanced the vascularization and maturation of human kidney organoids. Adv Sci, 2022, 9: 2103526.
- [47] Sexton ZA, Rutsche D, Herrmann JE, et al. Rapid model-guided design of organ-scale synthetic vasculature for biomanufacturing. Science, 2025, 388: 1198–204.
- [48] Idnani R, Khan S. Engineering the future of organ transplantation: a comprehensive review of 3D bioprinting advances for organ bioengineering. Bioprinting, 2025: e00463.
- [49] Zhang L, Guo J, Liu J. Era of the 4D animal model. Animal Model Exp Med, 2023, 6: 178–82.
- [50] Wang QF, Zhang YG, Shao F, et al. Bio-inspired design of 4D-printed scaffolds capable of programmable multi-step transformations toward vascular reconstruction. Adv Func Mater, 2024, 34: 2407592.
- [51] De Santis MM, Alsafadi HN, Tas S, et al. Extracellular-matrix-reinforced bioinks for 3D bioprinting human tissue. Adv Mater, 2021, 33: 2005476.
- [52] Ruiz-Alonso S, Ordoño-Pascual J, Lafuente-Merchan M, et al. Hydrogel bioink formulation for 3D bioprinting: sustained delivery of PDGF-BB and VEGF in biomimetic scaffolds for tendon partial rupture repair. Int J Bioprint, 2024,10: 2632.
- [53] Wang M, Li W, Hao J, et al. Biomaterial-minimalistic photoactivated bioprinting of cell-dense tissues. Cell, 2026, 189: 106–22.e26.
- [54] Gungor-Ozkerim PS, Inci I, Zhang YS, et al. Bioinks for 3D bioprinting: an overview. Biomater Sci, 2018, 6: 915–46.
- [55] Dasgupta Q, Jiang A, Wen AM, et al. A human lung alveolus-on-a-chip model of acute radiation-induced lung injury. Nat Commun, 2023, 14: 6506.
- [56] Hou Y, Gao Z, Tu P, et al. Establishment of an idiosyncratic drug-induced liver injury model on a stacked array chip for identification of CCL5-mediated paracrine dynamics. Anal Chem, 2024, 96: 19370–7.
- [57] Milestone! China's first new drug using organ-on-a-chip data was approved to enter clinical trials[EB/OL]. (2023-07-15)[2025-12-20]. [https://www.laitimes.com/en/article/5ubhf\\_6aqs0.html](https://www.laitimes.com/en/article/5ubhf_6aqs0.html).
- [58] FDA. FDA announces plan to phase out animal testing requirement for monoclonal antibodies and other drugs [EB/OL]. (2025-04-10)[2025-12-30]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-plan-phase-out-animal-testing-requirement-mono-clonal-antibodies-and-other-drugs>.

- [59] Wang Q, Zhang Y, Xue H, et al. Lead-free dual-frequency ultrasound implants for wireless, biphasic deep brain stimulation. *Nat Commun*, 2024, 15: 4017.
- [60] Wang Y, Han M, Xu Z, et al. Chronic implantable flexible serpentine probe reveals impaired spatial coding of place cells in epilepsy. *Natl Sci Rev*, 2025, 12: nwae402.
- [61] Xie R, Han F, Yu Q, et al. A movable long-term implantable soft microfibre for dynamic bioelectronics. *Nature*, 2025, 645: 648–55.
- [62] Yang H, Zhu Z, Ni S, et al. Silk fibroin-based bioelectronic devices for high-sensitivity, stable, and prolonged in vivo recording. *Biosens Bioelectron*, 2025, 267: 116853.
- [63] Dong RH, Wang LL, Li ZB, et al. Stretchable, self-rolled, microfluidic electronics enable conformable neural interfaces of brain and vagus neuromodulation. *ACS Nano*, 2024, 18: 1702–13.
- [64] Stanslaski S, Summers RLS, Tonder L, et al. Sensing data and methodology from the Adaptive DBS Algorithm for Personalized Therapy in Parkinson's Disease (ADAPT-PD) clinical trial. *NPJ Parkinsons Dis*, 2024, 10: 174.
- [65] Precision Neuroscience receives FDA clearance for high-resolution cortical electrode array[EB/OL]. (2025-04-17)[2025-12-27]. <https://www.globenewswire.com/news-release/2025/04/17/3063418/0/en/Precision-Neuroscience-Receives-FDA-Clearance-for-High-Resolution-Cortical-Electrode-Array.html>.
- [66] Neuralink Receives Breakthrough Device Designation for Speech[EB/OL]. (2025-05-01)[2025-12-27]. <https://neuralink.com/updates/neuralink-receives-breakthrough-device-designation-for-speech/>.
- [67] Webster-Wood VA, Guix M, Xu NW, et al. Biohybrid robots: recent progress, challenges, and perspectives. *Bioinspir Biomim*, 2022, 18: 015001.
- [68] Kriegman S, Blackiston D, Levin M, et al. A scalable pipeline for designing reconfigurable organisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020, 117: 1853–9.
- [69] Ren X, Morimoto Y, Takeuchi S. Biohybrid hand actuated by multiple human muscle tissues. *Sci Robot*, 2025, 10: eadr5512.
- [70] Li Q, Tan T, Wang B, et al. Avian-inspired embodied perception in biohybrid flapping-wing robotics. *Nat Commun*, 2024, 15: 9099.
- [71] Bai Y, Tran Ngoc PT, Nguyen HD, et al. Swarm navigation of cyborg-insects in unknown obstructed soft terrain. *Nat Commun*, 2025, 16: 221.
- [72] Zhang Q, Zeng Y, Zhao Y, et al. Bio-hybrid magnetic robots: from bioengineering to targeted therapy. *Bioengineering (Basel)*, 2024, 11: 311.
- [73] Baillargeon B, Rebelo N, Fox DD, et al. The Living Heart Project: a robust and integrative simulator for human heart function. *Eur J Mech A Solids*, 2014, 48: 38–47.
- [74] Dassault Systèmes enters the next phase of its living heart project with AI-powered virtual twins[EB/OL]. (2025-03-17)[2025-12-20]. <https://www.3ds.com/newsroom/press-releases/dassault-systemes-enters-next-phase-its-living-heart-project-ai-powered-virtual-twins>.
- [75] Zhao J, Ghallab A, Hassan R, et al. A liver digital twin for *in silico* testing of cellular and inter-cellular mechanisms in regeneration after drug-induced damage. *iScience*, 2023, 27: 108077.
- [76] Lu W, Zeng L, Wang J, et al. Imitating and exploring the human brain's resting and task-performing states via brain computing: scaling and architecture. *Natl Sci Rev*, 2024, 11: nwae080.
- [77] Miller ME, Spatz E. A unified view of a human digital twin. *Hum Intell Syst Integr*, 2022, 4: 23–33.
- [78] Okegbile SD, Cai J, Niyato D, et al. Human digital twin for personalized healthcare: vision, architecture and future directions. *IEEE Network*, 2023, 37: 262–9.
- [79] Pratt A. The benefits of a regulatory sandbox. *Vet Rec*, 2017, 181: 573.
- [80] Reference Genome Group of the Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology's Reference Genome Project: a unified framework for functional annotation across species. *PLoS Comput Biol*, 2009, 5: e1000431.
- [81] Ethics need to keep up with human brain organoid research. *Nat Rev Bioeng*, 2024, 2: 711.