

DOI: 10.3724/cbls.2026136

CSTR: 32203.14.cbls.2026136

文章编号: 1004-0374(2026)08-1357-08



王红阳, 肿瘤学、分子生物学专家, 中国工程院院士、发展中国家科学院院士。国家肝癌科学中心创始主任、上海东方肝胆外科医院肿瘤临床医学中心主任, 中国医师协会临床精准医疗专委会主委, 上海市临床研究学委会主委。曾任国家自然科学基金委医学部主任 8 年。长期坚持面向临床重大需求开展引领前沿的基础与临床研究, 形成了基础研究和诊疗新技术研发转化两大特色。自主创新研发了肝癌诊断试剂并在临床广泛应用; 发现新的抑癌基因及其致病机理, 为肝癌防治提供了新靶标; 规模化开展我国肝癌早筛和新技术研发, 解决高危人群预警、早诊分型和耐药监测问题, 将“老药新用”等策略写入应用指南。以第一完成人获国家科技进步奖一等奖(创新团队奖)、国家自然科学基金二等奖、军队科技进步奖一等奖等, 是全国创新争先奖(奖章)、吴阶平医学奖、上海市侨界杰出人物奖获得者。在 *Nature*、*Cell*、*Science Translational Medicine* 等有国际影响的学术期刊上发表论文 400 余篇, 多次被评为全球高被引学者。

人体类器官技术的发展及其在肿瘤精准医学中的应用

吴梦叶^{1,2}, 付 静^{2*}, 王红阳^{2*}

(1 安徽理工大学医学院, 淮南 232001; 2 海军军医大学第三附属医院/国家肝癌科学中心国际合作生物信号转导研究中心, 上海 200438)

摘 要: 人体类器官是一种基于干细胞自组织能力建立的新型三维生物模型, 可在体外重建人体组织器官的部分结构特征和核心功能, 为疾病机制解析、新药研发、药物筛选及个体化治疗等提供了新的技术平台。恶性肿瘤是严重威胁人类生命健康的重大疾病, 其高度异质性、动态演进性与治疗适应性等, 使早期诊断、疾病分型、个体化治疗、疗效预测和耐药管理面临严峻挑战。传统二维细胞培养和动物模型虽在肿瘤机制研究及药物研发中发挥一定的基础性作用, 但仍存在组织结构和微环境模拟不足、物种间生物学差异显著、临床转化效率有限等局限。构建更贴近人体生理与病理特征, 能够动态、全貌反映患者个体差异的新型研究模型, 已成为推动肿瘤精准医学发展的重要方向和范式变革。本文系统综述人体类器官技术的发展历程、技术特点、攻坚难点及其在肿瘤精准诊疗中的应用进展, 并结合本团队在肝胆肿瘤类器官研究领域的实践, 重点探讨其在规范化建库、个体化用药和晚期患者动态疗效评估中的应用价值。在此基础上, 本文进一步剖析当前类器官技术在标准化、规模化及临床转化方面面临的挑战, 展望其与微流控芯片、人工智能等技术融合智能化发展趋势。类器官技术的持续完善有望打通多学科基础研究与临床转化链条, 为肿瘤精准分型、个体化干预及全周期疾病管理提供新的技术支撑。

关键词: 类器官技术; 恶性肿瘤; 精准诊疗; 临床应用

中图分类号: Q81; R73 **文献标识码:** A

Development of human organoid technology and its applications in precision oncology

WU Meng-Ye^{1, 2}, FU Jing^{2*}, WANG Hong-Yang^{2*}

(1 School of Medicine, Anhui University of Science & Technology, Huainan 232001, China; 2 International Cooperation Laboratory on Signal Transduction, National Center for Liver Cancer, Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200438, China)

收稿日期: 2026-08-20

基金项目: 上海市科委实验动物专项(24141900700)

*通信作者: E-mail: hywangk@vip.sina.com(王红阳); fujing-724@163.com(付静)

Abstract: Human organoids are emerging three-dimensional (3D) biological models established based on the self-organizing capacity of stem cells. By partially recapitulating the structural features and key physiological functions of human tissues and organs *in vitro*, organoids provide a powerful technological platform for elucidating disease mechanisms, accelerating drug novel drug development, enabling high-throughput drug screening, and advancing personalized medicine. Malignant tumors represent a major global health challenge. Their profound intratumoral heterogeneity, dynamic evolutionary trajectories, and adaptive responses to therapeutic pressure pose substantial challenges for early diagnosis, molecular classification, individualized treatment strategies, prediction of therapeutic responses, and management of acquired drug resistance. Although conventional two-dimensional (2D) cell culture systems and animal models have served as essential tools for cancer biology research and preclinical drug development, they remain limited by inadequate recapitulation of tissue architecture and tumor microenvironmental complexity, significant interspecies biological discrepancies, and limited clinical translatability. Therefore, the development of innovative research models that faithfully reproduce human physiological and pathological states while preserving patient-specific characteristics has become a critical strategy for advancing precision oncology. This review provides a comprehensive overview of the evolution, technological features, emerging applications and current challenges of human organoid technology in precision cancer diagnosis and treatment. Building upon our team's extensive experience in hepatobiliary tumor organoid research, we highlight the translational potential of organoids in standardized biobanking, personalized drug selection, and longitudinal monitoring of therapeutic responses in patients with advanced malignancies. Furthermore, we discuss the major obstacles hindering the widespread clinical application of organoid technology, particularly those related to standardization, scalability, and clinical implementation, and explore future perspectives involving the integration of organoid platforms with microfluidic systems, artificial intelligence, and other advanced technologies. Continued advances in organoid technology are expected to bridge the gap between basic biomedical research and clinical practice, providing innovative approaches for precision tumor stratification, personalized therapeutic intervention, and comprehensive cancer management across the disease continuum.

Key words: organoid technology; malignant tumors; precision diagnosis and treatment; clinical application

恶性肿瘤长期以来是威胁人类生命健康的重要疾病之一。随着人口老龄化、环境因素及生活方式变化,全球癌症疾病负担持续加重,肿瘤防治形势依然严峻。国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布的GLOBOCAN 2024全球癌症统计报告显示,2024年全球新发癌症病例约2 060万例,癌症相关死亡约980万例^[1]。在全球癌症负担普遍偏高的大背景下,我国恶性肿瘤发病率与病死率长期居高不下。根据中国国家癌症中心发表于*Journal of the National Cancer Center*的最新估算,2024年我国癌症新发病例约515万,癌症死亡病例约258万;我国人口约占全球总人口的17%,却承担着约25%的全球癌症负担^[2,3]。与此同时,部分癌种呈现发病年轻化趋势^[2,4]。中青年群体是社会发展的核心劳动力,其癌症负担的上升不仅加剧了肿瘤防控的严峻性,也进一步凸显了对早期诊断、精准治疗和个体化干预策略的迫切需求。

随着肿瘤研究的不断深入,学界对癌症生物学特征的认知持续迭代,癌症标志(hallmarks of cancer)已由最初的6项核心特征,逐步扩展为涵盖获得性功能特征(functional capabilities)、促表型特征(enabling phenotypic characteristics)、肿瘤微环境细胞群(hallmark-conveying cells of the TME)及系统互作(systemic interactions)四大维度的完整体

系^[5-9]。这一认知演进也反映出癌症发病机制的高度复杂性,其临床诊疗难度随之增加,核心痛点集中体现为早诊困难、分型复杂、治疗手段有限、病死率高四个方面。目前,临床虽已建立靶向治疗、免疫治疗、多模式联合治疗及中医药辅助治疗等多元干预体系,但治疗手段的多元化恰恰表明,肿瘤根治这一核心难题尚未被攻克,临床仍缺乏能够彻底治愈肿瘤的根本性方案。

肿瘤的高度异质性是导致上述临床困境的重要原因之一:不同患者之间,乃至同一患者不同病灶、不同病程阶段之间均可能存在显著差异的疾病进程与治疗响应。以肝细胞癌为例,部分患者经根治性手术后可获得长期生存,而另一部分患者则因肿瘤侵袭性较强、术后早期复发或治疗耐药等因素迅速进展;即便患者的临床分期和病理类型相近,其对同一种靶向药物或免疫治疗方案的反应亦可能明显不同。因此,肿瘤研究与防控亟需突破传统范式,实现疾病认知与技术体系的创新升级。传统“一基因一肿瘤”的发病认知与“一药物一靶点”的治疗策略,已难以充分解释恶性肿瘤复杂的生物学行为,也无法满足精准诊疗的临床需求。面对恶性肿瘤高度异质性、动态演进、治疗适应与表型可塑性等核心特征,亟需建立更加系统化和动态化的疾病认知理念,创新疾病诊断策略,研发新型治疗技术与药物评价体

系,以推动肿瘤研究范式变革,突破诊疗瓶颈。在众多新兴技术中,人体类器官作为一种全新的三维疾病研究模型,兼具患者特异性、生物学真实性和药物响应预测能力,正成为推动肿瘤研究与临床治疗范式变革的重要力量。

1 人体类器官技术的起源与发展

类器官技术的理论基础可以追溯至20世纪初关于细胞自组织能力的研究。1910年,北卡罗来纳大学的动物学教授H. V. Wilson发现,经机械分离的海绵细胞可以重新聚集,并自组织成同样具有正常生命功能的新海绵个体^[10],这一发现为后续三维组织培养和类器官技术的发展奠定了基础。

随着干细胞生物学、发育生物学和三维培养技术的发展,类器官研究逐渐从早期对细胞自组织现象的观察,迈入可控的体外组织构建阶段。2006年,日本科学家山中伸弥(Shinya Yamanaka)通过导入Oct4、Sox2、Klf4、c-Myc四个关键转录因子,成功将体细胞重编程为诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)^[11,12],突破了传统胚胎干细胞的来源限制,规避了相关伦理争议,为获得具有长期扩增能力和多向分化潜能的细胞来源提供了新的技术途径,也为人体类器官的规模化培育与应用奠定了核心基础。2009年,Hans Clevers团队将单个Lgr5⁺小鼠肠干细胞在体外培养,成功自组织形成具有隐窝-绒毛结构的肠道类器官^[13],这一研究被认为是类器官技术发展史上的重要里程碑。此后,研究者进一步发现,通过模拟体内发育过程中不同信号通路和生长因子的时序调控,可以诱导干细胞形成具有组织特异性结构和功能的类器官。由此,类器官技术逐步实现了从“细胞培养”向“组织构建”的跨越。

人体类器官并非完整意义上的人体器官,而是由人源多能干细胞或组织来源干细胞在体外特定培养条件下,经自组织、自我更新与分化形成的三维组织模型,包含多种器官特异性细胞类型,能够重现原位器官的关键结构与部分核心功能^[14]。需要明确的是,普通三维细胞培养模型不能等同于类器官,严格意义上的类器官模型通常需经过系统的结构与功能鉴定,并具备与来源组织相对应的生物学特征^[15]。例如,肝脏类器官应根据其具体类型和用途,对肝细胞分化、药物代谢、蛋白质合成等肝脏特异性功能进行评价;胆道类器官则需要体现胆管上

皮细胞相关的结构和功能特征。唯有经过充分的质量控制与生物学验证,类器官模型在疾病机制研究、药物评价及临床转化中的可靠性才能得到保障。

作为一种新型三维细胞培养体系,人体类器官不仅包含高度复杂的组织细胞成分,能够模拟体内微环境,还兼具遗传可操作性与三维结构真实性,并支持体外复苏、冻存及生物样本库构建等灵活的保存与应用形式。该技术自问世以来获得了全球学界的广泛认可:2013年入选*Science*年度十大技术之一;2015年被*MIT Technology Review*列为全球十大突破性技术;2017年被*Nature Methods*评选为最具潜力年度技术;2019年被*The New England Journal of Medicine*评价为“优质的临床前疾病研究模型”。2021年,我国“十四五”发展规划将类器官技术明确列为颠覆性生物技术重点支持方向,提出推动其在疾病模型、药物筛选、再生医学中的应用,标志着人体类器官技术正由基础研究工具逐步向动物实验替代技术转型。

2 人体类器官技术推动生物医学研究模式变革

目前临床与科研常用的类器官主要分为两类:一类源于iPSCs,即利用特定生长因子对iPSCs进行时序性刺激,模拟人体胚胎发育过程,逐步诱导其分化形成特异性类器官^[16];另一类是患者来源肿瘤类器官(patient-derived tumor organoids, PDTOs),即从患者肿瘤组织样本中分离干细胞,经体外培养构建肿瘤类器官模型^[17],可应用于肿瘤机制研究与个体化诊疗,被称作“人体体外实验室”。相较于传统研究模型,人体类器官能在体外重现人类疾病的核心病理特征,在药物安全性评估中优势显著,可在临床前阶段提前识别药物毒性信号。例如,多种在二维细胞培养中“安全”的药物,可在肝类器官中检测出与临床一致的毒性反应;脑类器官已被用于系统评估抗癫痫药、精神类药物及化疗药的潜在神经毒性,能够识别神经发育延迟、神经网络异常及剂量相关性功能损伤等表型^[18]。

尽管类器官技术优势突出,但其实际应用仍面临一定挑战,与活体动物模型相比各有优劣。活体动物模型具备完整的生命体系统,在全身器官交互与整体网络调控方面具有显著优势;类器官技术目前存在成熟度不足、体系系统化欠缺、行业标准化不完善等问题,但同时具备物种同源性高、实验周期短

且效率高的核心优势,既可规避跨物种实验偏差,又可依托患者自身体细胞构建个性化模型,实现肿瘤精准分型、个体化用药方案制定、疗效动态监测等^[19-21]。据2026年2月*Nature*报道,全球动物实验使用量已显著下降,其中英国动物实验用量已接近减半,其核心原因是动物模型与人体生物学特征差异较大,临床转化率极低——约86%的候选药物在临床试验阶段失败。以人类细胞为核心的新方法学(new approach methodologies, NAMs)在模拟人体生物学特征、预测新药安全性和有效性方面的表现优于动物模型^[22]。依托人体细胞构建的类器官与器官芯片模型,结合大数据与计算模拟技术,有望从根本上解决“跨物种模拟偏差”这一行业痛点,成为生物医药研发的全新核心工具。目前学界对于类器官模型能否完全替代动物实验仍存争议,该技术当前的成熟度尚不足以支撑全面替代;因此,现阶段最优路径是两类技术结合应用,逐步降低药物研发对动物实验的依赖。

目前,全球生物医药监管体系已逐步向类器官技术开放,推动其落地应用。2022年和2023年,美国分别通过食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)现代化法案2.0和3.0,明确药物开发过程中不再强制要求全部依赖动物实验,允许采用细胞模型、器官芯片和计算模型等新方法开展安全性评估^[23],实现了自1938年以来美国药物监管理念的历史性转变。2025年11月,美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)正式宣布终止其内部所有非人灵长类动物研究,这标志着CDC长达数十年的灵长类研究时代终结,亦被视为全球生物伦理与技术转型的分水岭。同年,美国FDA首次批准完全基于类器官数据的抗癌新药进入临床试验;截至2025年10月19日,已有超15项新药申请包含类器官实验数据。欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)推出“安全港方法”,鼓励企业提交基于类器官等新技术的研究数据,为正式资格认证积累证据。2026年5月,美国FDA肿瘤卓越中心与药品审评中心联合发布《肿瘤药物:生物制品与偶联药物简化非临床安全性研究(行业指导原则草案)》征求意见稿,确立了“以最佳科学证据替代传统固定路径”的监管理念,明确类器官、器官芯片、高内涵成像、计算毒理学以及人工智能驱动的风险评估平台,将逐步

由科研工具转变为药物研发与监管决策的重要基础设施,这一理念也为我国相关技术的监管与应用提供了重要参考。

在我国,相关监管与技术布局亦在加速推进。2024年,国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, NMPA)发布《模型引导的罕见病药物研发技术指导原则(征求意见稿)》,率先将类器官技术引入罕见病非临床研究,以弥补罕见病患者样本稀缺、异质性高、临床试验队列难以组建的行业短板,为“无药可用”的罕见病诊疗开辟新路径。2026年,我国“十五五”规划明确将人工生命体系合成、类器官与器官芯片、器官制造、生物结构与功能成像等技术列为核心攻关方向,标志着我国类器官与器官芯片正从前沿科研探索正式升级为国家战略科技攻关方向。同时,国务院签署第818号令,发布《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例》,首次为类器官等“生物医学新技术”开辟了独立于药品和器械之外的“第三条”监管快车道。此外,中国药品检定研究院(National Institutes for Drug Control, NIDC)已成立创新方法评价中心,重点开展类器官、器官芯片等前沿技术的验证、评价与标准化研究,推动我国新药研发评价体系从传统动物实验向替代与优化并重的创新方法加速转型,助力医药领域技术创新与产业升级。

3 人体类器官技术在肝胆肿瘤精准医学中的应用

肝胆肿瘤具有高度异质性和复杂的疾病演进过程,其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是异质性最高的恶性肿瘤之一,其发病诱因复杂,涵盖病毒性肝炎、酒精性肝病、代谢性肝病、糖尿病、药物性肝损伤、黄曲霉素暴露等多种因素。肝脏疾病通常遵循“肝炎-肝硬化-肝癌”的演进模式,但部分患者也可在非肝硬化背景下直接发生癌变。不同病因背景及分子改变共同塑造了肝胆肿瘤显著的个体间及肿瘤内异质性,导致临床上呈现“同病不同愈”的诊疗困境^[24-26]。此外,肝脏作为人体重要的免疫调节器官,其独特的免疫耐受微环境在维持肝脏稳态的同时,也为肿瘤免疫逃逸和治疗耐受提供了条件,使肝胆肿瘤长期面临治疗响应差异显著、耐药易发等临床挑战^[27-29]。从疾病负担来看,肝癌仍是我国高发恶性肿瘤之一,严重威胁人民生命健康。

作为人体最大的实质性器官,肝脏不仅参与代谢调控、胆汁分泌、凝血调节、解毒及免疫稳态维持等多种生理过程,还具有较强的组织再生能力,并与胆道、肠道及脑等器官存在密切的生理交互。复杂的组织结构和多维度功能网络,使肝胆肿瘤发生发展过程呈现高度复杂性,也使肝胆类器官模型的构建面临更高的技术挑战。本团队长期致力于肝胆肿瘤类器官研究,自2018年起立足临床个体化诊疗的核心需求,开展肿瘤类器官技术的研发与应用,探索基于PDTOs的精准诊疗新模式。

当前,肝胆肿瘤临床诊疗面临诸多困境:敏感人群识别困难、疗效监测手段缺乏、单一靶向或免疫治疗疗效有限且不良反应突出;临床治疗仍以手术及经验性用药为主,尚缺乏精准的患者筛选与疗效监测体系,难以实现个体化精准干预^[24,30]。因此,建立能真实反映患者肿瘤特征的体外模型,是推动肝胆肿瘤精准治疗的重要方向。

基于上述临床需求,本团队以手术切除的肿瘤组织为主要样本来源,通过分离患者肿瘤细胞并建立三维培养体系,构建肝胆肿瘤类器官模型(图1A)。与传统肿瘤研究模型相比,肿瘤类器官能够较好地保留患者原发肿瘤的组织结构、遗传背景、分子特征及药物反应特性,在药物筛选、靶向治疗疗效评估和耐药机制研究等方面具有重要的临床应用价值。针对中国肝癌患者基因变异与遗传特征,本团队联合相关研究机构自主设计并优化了适用于中国患者群体的类器官培养体系,构建了大规模肝胆肿瘤类器官资源库。所有入库类器官样本均结合基因组学、转录组学及代谢组学等多组学数据进行系统分析,并通过与患者原发肿瘤样本的比对,验证模型对患者肿瘤特征的精准重现;相关临床研究均严格遵循伦理规范,并获得患者及家属的知情同意。

依托该类器官平台,本团队完成了301种抗肿瘤药物的高通量药物筛选,系统分析了不同患者肿瘤之间显著的药物敏感性差异,证实肿瘤高度异质性是导致临床治疗效果差异的重要原因^[31]。术前药物敏感性检测可帮助临床提前预测患者潜在获益药物,减少无效治疗,提高精准用药水平(图1B)。在此基础上,团队结合药物基因组学分析,挖掘肿瘤分子分型特征,进一步建立了基于患者遗传特征和药物响应模式的预测模型,为临床个体化诊疗提供支撑。

为进一步提高类器官模型对真实肿瘤微环境的

模拟能力,本团队突破了单一肿瘤细胞培养局限,将免疫细胞等关键微环境组分引入类器官体系,构建具有免疫交互功能的共培养模型,实现了对肿瘤细胞杀伤、T细胞活化及免疫治疗响应过程的动态观察,为免疫治疗方案的优化提供了新的实验平台^[32]。同时,结合单细胞测序技术,系统解析肝胆肿瘤类器官的异质性与耐药机制,挖掘肿瘤代谢异常、信号通路紊乱等潜在新型耐药靶点(图1C),丰富了肝胆肿瘤耐药机制的研究体系^[33]。

针对晚期肝胆肿瘤患者因无法手术而难以获取肿瘤组织样本的问题,团队进一步突破了体液来源肿瘤类器官的培养技术瓶颈。通过收集患者胆汁、引流液等体液样本中的循环肿瘤细胞,成功建立肿瘤类器官模型(图1A),实现了无创、动态、连续的病情监测与药物疗效评估。该技术突破了传统组织来源限制,能对比治疗前后肿瘤特征变化,辅助临床实时调整用药方案,为无手术指征的晚期患者提供了精准诊疗工具。目前团队已完成多例患者的个体化应用并取得了良好的临床效果,充分印证了类器官技术在终末期难治性肿瘤诊疗中的应用价值。

当前,类器官技术的发展正依赖多技术融合突破既有瓶颈。一方面,多细胞共培养体系升级,实现肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞等多组分协同培育,提升模型仿生度与复杂度;另一方面,结合微流控芯片技术构建人体类器官芯片(organoid-on-a-chip),实现多器官模型联动、培养基动态灌注及生理环境精准模拟^[34,35],被称为“芯片上的人”。基于此,本团队在技术迭代中成功研发肝胆肿瘤类器官微流控芯片(图1D),并完成地基-天基一体化类器官芯片研制,相关模型搭载神舟二十三号飞船完成太空在轨实验,实现了人源正常肝脏、肝癌类器官的太空微重力环境培育,观测了微重力对肝脏细胞生长及肿瘤发生发展的影响,为航天员太空健康防护与肿瘤空间医学研究提供了全新的数据支撑。

4 人体类器官技术应用的挑战与未来发展方向

尽管人体类器官技术已在疾病机制研究、药物研发和精准医学领域展现出重要应用价值,但其从科研模型向临床常规应用转化仍面临诸多挑战。首先,当前不同研究团队在样本处理、培养体系、质量评价和实验流程等方面尚缺乏统一标准,导致模型构建效率、重复性和跨平台应用能力参差不齐,实验

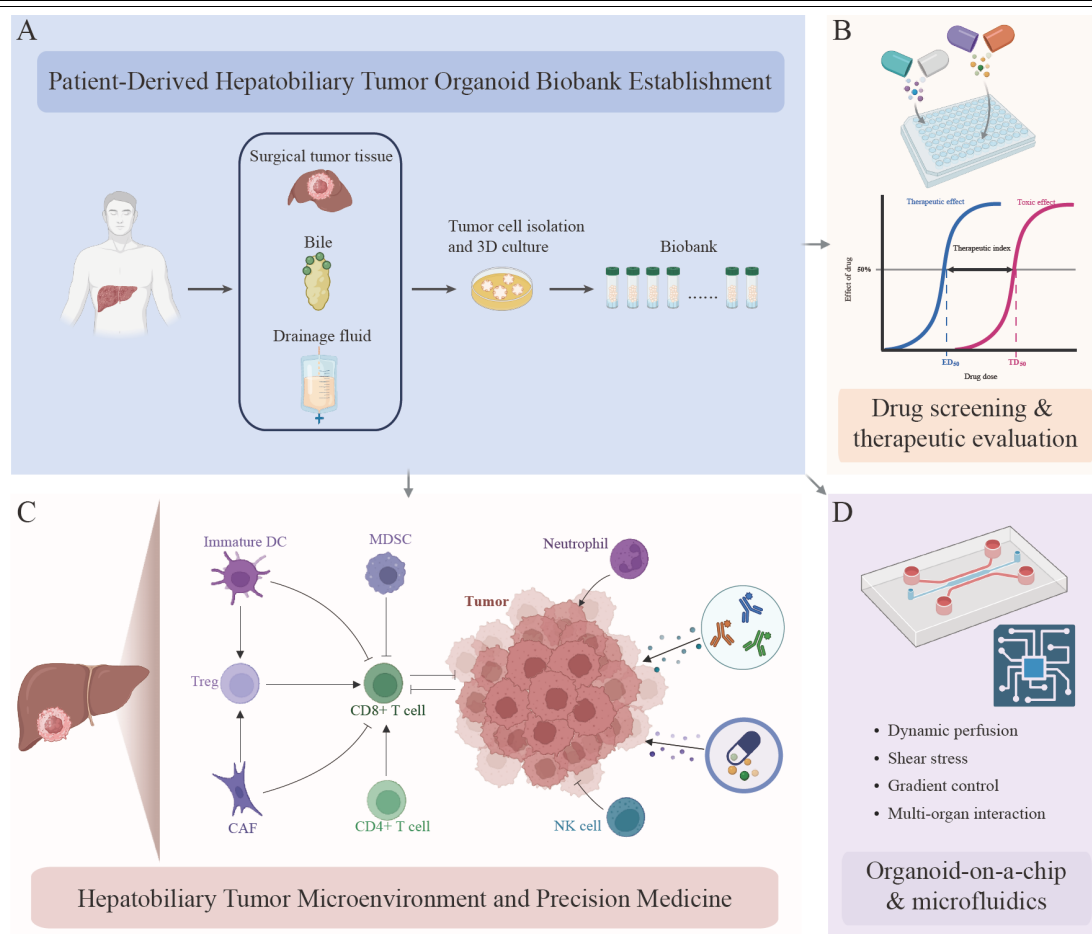


图1 基于PDTOs的多模式临床前应用

(A)患者来源肝胆肿瘤类器官样本库的建立。收集患者来源肿瘤组织、胆汁及引流液等临床样本,分离肿瘤细胞并进行三维培养,构建具有患者特异性的肝胆肿瘤类器官资源库。(B)基于患者来源肝胆肿瘤类器官的药物筛选与疗效评价,减少无效治疗和提高精准用药水平。(C)肝胆肿瘤类器官在肿瘤异质性解析及耐药靶点挖掘中的应用。(D)肝胆肿瘤类器官微流控芯片应用,实现微重力等复杂生理环境模拟。

Figure 1 Multimodal preclinical applications based on PDTOs

(A) Establishment of patient-derived hepatobiliary tumor organoid biobanks. Clinical specimens, including tumor tissues, bile, and drainage fluids, are processed for tumor cell isolation and three-dimensional culture to establish patient-specific hepatobiliary tumor organoid biobanks. (B) Drug screening and therapeutic evaluation based on patient-derived hepatobiliary tumor organoids, reducing ineffective therapies and improving precision treatment selection. (C) Applications of hepatobiliary tumor organoids in tumor heterogeneity characterization and identification of drug resistance-related therapeutic targets. (D) Applications of hepatobiliary tumor organoid-on-chip platforms for simulating complex physiological environments, including microgravity conditions.

结果的可比性与通用性较差。因此,亟需建立覆盖“样本采集-模型建立-扩增冻存-质量评价-药物检测-数据分析”的全过程标准化体系,形成可重复、可验证和可追溯的质量控制框架。

其次,部分iPSCs来源的类器官仍存在发育成熟度不足的问题,其细胞组成、功能状态及代谢特征与成人组织存在差异,难以完整重现人体的病理生理特征。未来需要进一步优化发育诱导策略,并结合机械刺激、代谢调控及微环境重构等技术,推动类器官由“结构模拟”向“功能成熟”转变。此外,

现有类器官体系通常缺少完整血管网络、免疫细胞、神经调控及器官间相互作用,难以全面反映人体复杂的生理环境^[36]。因此,血管化、多器官芯片及器官间连接技术将成为未来人体类器官研究的重要方向。

第三,类器官技术的规模化生产、高通量检测和临床推广仍受制于技术成本、操作复杂性及自动化程度不足等因素^[37]。在肿瘤精准医疗领域尤为如此:虽然大量研究证实PDTOs能够保留患者肿瘤的关键分子特征,呈现差异化的药物响应模式,但类器

官药敏结果能否稳定预测患者真实临床获益,仍有待多中心、大样本、前瞻性临床研究加以验证,并建立包括敏感度、特异性、阳性预测值和阴性预测值在内的标准化评价体系^[17,36,38]。

随着类器官技术逐渐与患者样本、基因组数据、临床信息及人工智能模型深度结合,伦理规范、数据安全与监管体系建设也成为不可忽视的重要议题。未来需建立符合类器官技术特点的伦理审查、生物样本管理、遗传信息保护及数据共享规范,推动类器官技术在保障患者权益的前提下实现安全、规范与可持续发展。

展望未来,人体类器官技术的发展将呈现明显的多技术融合趋势。一方面,人体类器官技术将进一步与单细胞组学、空间转录组学、蛋白质组学和代谢组学结合,从“观察模型”向“高维解析平台”演进,通过多组学数据整合,更加系统地解析肿瘤异质性、细胞状态动态变化以及治疗耐药形成机制,实现对疾病发生发展的精准阐释。另一方面,类器官技术将向复杂性与功能重构方向发展。传统单一类器官模型主要模拟特定组织结构和局部功能,难以完整反映人体多器官、多细胞类型之间的复杂互作。类组装体(assemblyoids)技术通过将不同来源或不同类型的类器官进行空间组装,促进细胞间相互作用和功能连接的形成,可进一步模拟组织发育过程、疾病微环境及器官间通讯网络,为复杂疾病机制研究提供更加接近人体生理状态的新型模型体系。未来,类组装体有望与血管化技术、免疫细胞整合技术及器官芯片平台结合,构建更高保真度、多尺度的人体疾病模型^[39]。此外,人体类器官技术将与人工智能和高内涵成像技术深度融合。传统类器官药敏评价主要依赖细胞活性、形态变化等有限指标,而人工智能可通过对类器官三维结构、细胞组成、增殖模式以及药物处理后的动态表型变化进行深度学习,提取传统方法难以识别的复杂特征,建立更加精准的药物响应预测模型。未来,“类器官+类组装体+器官芯片+多组学+人工智能”的综合技术体系,有望形成“患者样本获取-类器官/类组装体建立-多组学解析-高通量药敏评价-AI预测-临床治疗-动态再取样-疗效反馈”的闭环式精准诊疗模式,实现从静态疾病模拟向动态个体化治疗决策的转变^[36,39,40]。

综上,人体类器官技术的研发与应用源于临床

真实诊疗难题:立足临床需求,凝练基础科学问题,开展分子机制研究、大数据挖掘与技术创新,持续产出新型诊断分型与药物筛选工具,精准对接肿瘤早诊、精准分型及个体化治疗的临床需求,最终服务于患者的全周期疾病管理,并为延长晚期患者生存期提供有力支撑。基础医学研究与临床应用相辅相成、螺旋上升;未来,本团队将持续深耕类器官技术创新,推动技术的临床落地与普及,为肿瘤精准防控与个体化诊疗提供更加坚实的技术支撑。

注: 本文根据“科学与中国——千名院士·千场科普”报告整理而成。

参考文献

- [1] Sung H, Filho AM, Laversanne M, et al. Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries. *CA Cancer J Clin*, 2026, 76: e70090.
- [2] Zheng R, Sun K, Han B, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2024. *J Natl Cancer Center*, 2026, <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2025.10.003>.
- [3] Xia C, Li H, Wu C, et al. Cancer burden and control in China: landscape, trends and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*, 2026, 23: 694–711.
- [4] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4: 47–53.
- [5] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, 100: 57–70.
- [6] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144: 646–74.
- [7] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*, 2022, 12: 31–46.
- [8] Swanton C, Bernard E, Abbosh C, et al. Embracing cancer complexity: hallmarks of systemic disease. *Cell*, 2024, 187: 1589–616.
- [9] Hanahan D. Hallmarks of cancer - Then and now, and beyond. *Cell*, 2026, 189: 2254–77.
- [10] Wilson HV. A study of some epithelioid membranes in monaxonid sponges. *J Exp Zool*, 1910, 9: 537–77.
- [11] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006, 126: 663–76.
- [12] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 2007, 131: 861–72.
- [13] 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.
- [14] Clevers H. Modeling development and disease with organoids. *Cell*, 2016, 165: 1586–97.
- [15] El Harane S, Zidi B, El Harane N, et al. Cancer spheroids and organoids as novel tools for research and therapy: state of the art and challenges to guide precision medicine. *Cells*, 2023, 12: 1001.
- [16] Tang XY, Wu S, Wang D, et al. Human organoids in basic research and clinical applications. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 168.
- [17] Thorel L, Perreard M, Florent R, et al. Patient-derived tumor organoids: a new avenue for preclinical research and precision medicine in oncology. *Exp Mol Med*, 2024, 56: 1531–51.
- [18] Wang D, Villenave R, Stokar-Regenscheit N, et al. Human organoids as 3D *in vitro* platforms for drug discovery: opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov*, 2026, 25: 204–26.
- [19] Kim J, Koo BK, Knoblich JA. Human organoids: model systems for human biology and medicine. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 571–84.
- [20] Seok J, Warren HS, Cuenca AG, et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110: 3507–12.
- [21] Ingber DE. Human organs-on-chips for disease modeling, drug development and personalized medicine. *Nat Rev Genet*, 2022, 23: 467–91.
- [22] Kwon D. The age of animal experiments is waning. Where will science go next? *Nature*, 2026, 650: 812–4.
- [23] Han JJ. FDA Modernization Act 2.0 allows for alternatives to animal testing. *Artif Organs*, 2023, 47: 449–50.
- [24] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7: 6.
- [25] Safri F, Nguyen R, Zerehpooeshnesfchi S, et al. Heterogeneity of hepatocellular carcinoma: from mechanisms to clinical implications. *Cancer Gene Ther*, 2024, 31: 1105–12.
- [26] Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC, et al. Genetic landscape and biomarkers of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2015, 149: 1226–39.e4.
- [27] Ringelhan M, Pfister D, O'Connor T, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma. *Nat Immunol*, 2018, 19: 222–32.
- [28] Li CC, Liu M, Lee HP, et al. Heterogeneity in liver cancer immune microenvironment: emerging single-cell and spatial perspectives. *Semin Liver Dis*, 2024, 44: 133–46.
- [29] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol*, 2022, 76: 681–93.
- [30] Llovet JM, Pinyol R, Kelley RK, et al. Molecular pathogenesis and systemic therapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Cancer*, 2022, 3: 386–401.
- [31] Zhu Y, Tang S, Yuan Q, et al. Integrated characterization of hepatobiliary tumor organoids provides a potential landscape of pharmacogenomic interactions. *Cell Rep Med*, 2024, 5: 101375.
- [32] Wang W, Yuan T, Ma L, et al. Hepatobiliary tumor organoids reveal HLA class I neoantigen landscape and antitumoral activity of neoantigen peptide enhanced with immune checkpoint inhibitors. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9: e2105810.
- [33] Zhao Y, Li ZX, Zhu YJ, et al. Single-cell transcriptome analysis uncovers intratumoral heterogeneity and underlying mechanisms for drug resistance in hepatobiliary tumor organoids. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8: e2003897.
- [34] Saorin G, Caligiuri I, Rizzolio F. Microfluidic organoids-on-a-chip: the future of human models. *Semin Cell Dev Biol*, 2023, 144: 41–54.
- [35] Man Y, Liu Y, Chen Q, et al. Organoids-on-a-chip for personalized precision medicine. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13: e2401843.
- [36] Verstegen MMA, Coppes RP, Beghin A, et al. Clinical applications of human organoids. *Nat Med*, 2025, 31: 409–21.
- [37] Hofer M, Lutolf MP. Engineering organoids. *Nat Rev Mater*, 2021, 6: 402–20.
- [38] Navarro P, Grazioso TP, Barquin A, et al. Multicenter study correlating molecular characteristics and clinical outcomes of cancer cases with patient-derived organoids. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44: 182.
- [39] Andersson-Rolf A, Clevers H. New developments and applications of human organoids. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2026, 27: 543–58.
- [40] Acar A. Patient-derived tumor organoids: advances, applications, and future directions in biomedical research. *Front Med (Lausanne)*, 2025, 12: 1733668.