

类器官和器官重构 研究报告

类器官和器官重构 项目组

中国科学院学部资助



报告撰写组

项目负责人

陈晔光 院士

清华大学生命科学学院

项目组专家

蔡志伟 教授

上海交通大学附属仁济医院

程琪 副教授

华中科技大学附属同济医院

董磊 教授

南京大学生命科学学院

高栋 研究员

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心

高绍荣 院士

同济大学生命科学与技术学院

胡莘 研究员

广州国家实验室

惠利健 研究员

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心

季维智 院士

昆明理工大学

蒋明 教授

浙江大学医学院

金子兵 教授

首都医科大学附属北京同仁医院

李劲松 院士

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心

刘妍 教授

南京医科大学

马少华 副教授

清华深圳国际研究生院

孟安明 院士

清华大学生命科学学院

孟舒 研究员

广州国家实验室

欧阳宏伟 教授

浙江大学医学院

秦建华 研究员

中国科学院大连化学物理研究所

宋江平 教授

中国医学科学院阜外医院

孙伟 教授

清华大学机械工程系

谭韬 教授

昆明理工大学

王玥 副研究员

中国科学院上海营养健康研究所

王韞芳 研究员

清华大学附属长庚医院

席莹 研究员

上海科技大学生命科学与技术学院

向阳飞 研究员

上海科技大学生命科学与技术学院

熊敬维 教授

北京大学未来技术学院

徐萍 研究员

中国科学院上海营养健康研究所

曾 艺 研究员

章永春 教授

赵 冰 教授

朱楚洪 教授

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心

上海交大学生命科学与技术学院

南昌大学基础医学院

陆军军医大学

学术秘书

王亚龙 研究员

赵联正 博士

南昌大学基础医学院

清华大学生命科学学院

摘要

由疾病、衰老和损伤导致的器官功能衰竭是人类健康面临的主要威胁。自体器官修复缓慢甚至难以自我修复、移植捐献器官供应不足、异种移植安全性问题等原因，使得器官功能障碍修复一直是生命科学与健康研究领域的难点和重点。类器官可以在体外较好地模拟对应器官的关键结构和特定功能，对器官发生、疾病模拟、药物筛选、精准医疗等多个领域具有重大意义。同时，依托类器官技术和前沿交叉学科融合，实现体外器官结构和功能的重现，对于器官体外重构、体内移植、疾病研究和功能修复有重要意义。

本项目首先系统地总结了我国在类器官和器官重构领域的整体发展趋势、发展现状以及发展的意义和价值，对该领域的整体发展有总体的研判和总结。在领域总论的基础上，本项目结合类器官研究的前沿技术，从消化系统、呼吸系统、神经系统、内分泌系统、泌尿和生殖系统、运动系统、循环系统、类胚胎模型和肿瘤这九个方面进行了归纳，总结了各自领域的发展和战略价值，梳理了各自领域面临的关键科学技术挑战及各自领域的研究基础及条件，以推动前沿技术的前瞻性发展。在类器官自身领域发展的基础上，本项目还对器官重构所涉及的前沿交叉方向进行了学科交叉融合研判，包括器官芯片推动的重构器官结构完整性和功能稳定发挥、器官组织血管化推动重构器官物质交换和长期维持、生物 3D 打印推动器官细胞多样性和精细结构建造、生物材料的材料学支持、类器官与器官移植推动的器官修复与再生等交叉学科的优势互补，并进行了小节总述。除了学科发展和前沿交叉学科研判外，本项目还在相关理论方面进行了总结，如道德地位与尊严、隐私保护、商业化等问题。同时，在本领域方向发展思路和政策建议上，从能力建设、制度建设、法规建设等多方面进行了归纳。

总而言之，本项目从类器官自身发展出发，结合前沿交叉学科，以多学科协同方式加强类器官模型的成熟度、适用性、高效性及复杂度，推动再生领域从局部修复到整体重构，从单一功能演变到实现器官多功能，从体外培养到体内移植的重要突破。本项目通过对多学科融合类器官行业、体外器官重构及体内器官再生领域进行总结梳理，为类器官和器官重构领域发展提供了研究方向，为器官重构和器官功能修复提供科学指引及政策建议。

Abstract

Organ failure caused by diseases, aging, and injuries poses a major threat to human health. Challenges such as slow or insufficient self-repair, organ shortage for transplantation, and safety issues in xenotransplantation have made organ dysfunction repair a persistent focus and difficulty in the fields of life sciences and health research. Organoids, which can simulate key structures and specific functions of corresponding organs well in vitro, hold significant implications for organ development, disease modeling, drug screening, precision medicine, and more. Leveraging organoid technology and interdisciplinary integration at the forefront, the recreation of organ structure and function in vitro is crucial for organ reconstruction, transplantation, disease research, and functional restoration.

This project systematically reviews the overall development trends, current status, significance, and value of organoids and organ reconstruction in China. Combining a general overview of the field, the project integrates cutting-edge technologies in organoid research and categorizes developments and strategic values in nine aspects: digestive system, respiratory system, nervous system, endocrine system, urinary and reproductive system, musculoskeletal system, circulatory system, embryoid body models, and tumors. It summarizes the scientific and technical challenges faced by each area and outlines the research foundations and conditions to drive the forward-looking development of advanced technologies. Building upon the development of organoids, the project also assesses interdisciplinary integration in the field of organ reconstruction, including the role of organ chips in promoting the integrity and stable function of reconstructed organs, vascularization of organ tissues for substance exchange and long-term maintenance, 3D bioprinting for cellular diversity and precise structure construction, material science support for biological materials, and the synergies between organoids and organ transplantation for organ repair and regeneration. The project concludes with a summary of these interdisciplinary advantages. In addition to disciplinary development and

interdisciplinary assessments, the project provides a summary of relevant theoretical issues such as ethical status and dignity, privacy protection, and commercialization. Furthermore, the project offers insights and policy suggestions for the development of this field, encompassing capacity building, institutional development, and regulatory construction.

In summary, starting from the development of organoids and incorporating interdisciplinary approaches, the project enhances the maturity, applicability, efficiency, and complexity of organoid models. It aims to propel the field of regeneration from local repair to overall reconstruction, from single-function evolution to achieving multi-functional organs, and from in vitro cultivation to the significant breakthrough of in vivo transplantation. By summarizing and organizing the interdisciplinary organoid industry, in vitro organ reconstruction, and in vivo organ regeneration, the project provides research directions and scientific guidance, offering policy suggestions for the development of organoids and organ reconstruction.

目录

摘要	I
Abstract.....	II
第 1 章 总论	1
1.1 全球类器官及器官重构整体发展趋势	1
1.2 我国与全球类器官及器官重构发展现状对比	2
1.2.1 论文产出	2
1.2.2 专利产出	5
1.3 类器官及器官重构领域国内相关政策支持	8
1.4 类器官及器官重构领域发展的意义	9
1.4.1 满足国家战略需求方面的价值	9
1.4.2 推动国民经济与社会发展方面的价值	10
第 2 章 类器官研究前沿领域	12
2.1 消化系统	12
2.1.1 领域介绍及其重要战略价值	12
2.1.2 面临的关键科学技术挑战	13
2.1.3 研究基础及条件	13
2.2 呼吸系统	14
2.2.1 领域介绍及其重要战略价值	14
2.2.2 面临的关键科学技术挑战	14
2.2.3 研究基础及条件	15
2.3 神经系统	15
2.3.1 领域介绍及其重要战略价值	15
2.3.2 面临的关键科学技术挑战	16
2.3.3 研究基础及条件	16
2.4 内分泌系统	16
2.4.1 领域介绍及其重要战略价值	16
2.4.2 面临的关键科学技术挑战	17
2.4.3 研究基础及条件	17
2.5 泌尿和生殖系统	18

2.5.1 领域介绍及其重要战略价值	18
2.5.2 面临的关键科学技术挑战	19
2.5.3 研究基础及条件	19
2.6 运动系统	20
2.6.1 领域介绍及其重要战略价值	20
2.6.2 面临的关键科学技术挑战	20
2.6.3 研究基础及条件	21
2.7 循环系统	22
2.7.1 领域介绍及其重要战略价值	22
2.7.2 面临的关键科学技术挑战	22
2.7.3 研究基础及条件	22
2.8 类胚胎模型	23
2.8.1 领域介绍及其重要战略价值	23
2.8.2 面临的关键科学技术挑战	23
2.8.3 研究基础及条件	23
2.9 肿瘤相关领域	24
2.9.1 领域介绍及其重要战略价值	24
2.9.2 面临的关键科学技术挑战	24
2.9.3 研究基础及条件	25
第 3 章 器官重构前沿交叉研判	26
3.1 器官芯片推动重构器官结构完整性和功能稳定发挥	26
3.1.1 重要战略价值介绍	26
3.1.2 面临的关键科学技术挑战	27
3.1.3 研究基础及条件	27
3.2 器官组织血管化推动重构器官物质交换和体外长期维持	28
3.2.1 重要战略价值介绍	28
3.2.2 面临的关键科学技术挑战	29
3.2.3 研究基础及条件	29
3.3 生物 3D 打印推动器官重构组织细胞多样化及精细结构的建造	30
3.3.1 重要战略价值介绍	30
3.3.2 面临的关键科学技术挑战	31
3.3.3 研究基础及条件	32

3.4 生物材料满足器官重构组织材料需求	32
3.4.1 重要战略价值介绍	32
3.4.2 面临的关键科学技术挑战	34
3.4.3 研究基础及条件	34
3.5 类器官与器官移植推动器官修复与再生	35
3.5.1 重要战略价值介绍	35
3.5.2 面临的关键科学技术挑战	36
3.5.3 研究基础及条件	36
3.6 从类器官到器官重构总述	37
3.6.1 研究基础	37
3.6.2 面临的挑战	37
3.6.3 解决方案	38
第 4 章 类器官与器官重构相关伦理	39
4.1 道德地位与尊严	39
4.2 知情同意与隐私保护	39
4.3 商业化问题	40
4.4 伦理治理建议	40
第 5 章 我国在相关领域的发展思路与政策建议	42
5.1 能力建设	42
5.2 队伍建设	42
5.3 平台建设	43
5.4 制度建设	43
5.5 法规建设	44
5.6 其他方面	44

第1章 总论

日益增加的退行性病变、损伤和实质器官的衰竭逐渐成为人类健康面临的主要危害之一。由于可直接用于移植的捐献器官供应不足、异体移植的安全性、物种器官差异及引发的免疫排斥等问题，严重阻碍了器官移植的广泛应用，无法保障公众生命健康。面对人民健康方面的迫切需求，器官重构已成为生命科学与健康研究领域的重要热点。但利用简单的生物医学手段进行器官重构难以解决器官细胞组成多样性及体外长期存活等问题，而单一的工程学手段又难以构建器官复杂的生理结构及功能。因此，器官重构需要通过生物医学和工程学等多手段融合，实现器官在体内与体外的重建或制造，着力解决组织和器官的丧失或功能障碍问题。通过体外器官部分结构及功能重构，体内安全及有效地移植，实现体内衰竭器官的功能重现，从而获得功能性器官以解决由器官损伤、衰老等原因导致的器官功能障碍，维持正常的生命活动。

近年来飞速发展的类器官研究极大地推动了器官重构的发展。类器官是干细胞等细胞类型在体外培养自组装形成的多细胞三维结构，拥有器官特异性的多种细胞类型，能较好地模拟器官关键结构和特定功能，对器官发生、疾病模拟、药物筛选、精准医疗等多个领域具有重大意义。由于类器官的自我更新能力及组织特性，类器官移植能较好的还原和修补受损器官的体内结构和功能。目前已取得一些阶段性成果，包括人肠道类器官能有效整合并修复受损伤的小鼠肠道组织、人胎儿肝脏类器官移植到肝损伤小鼠模型能显著修复其受损的肝脏、C 蛋白受体阳性细胞来源的胰岛类器官的移植能改善糖尿病小鼠的血糖状况、人源皮肤类器官移植到小鼠皮肤缺陷部位能观察到皮肤样结构及毛发的生长等。同时，2021 年 *Science* 杂志首次报道了将体外培养的胆道类器官移植到离体条件下的人类肝脏中，可实现受损胆道的修复和再生。这些前期案例及研究基础表明了类器官在器官功能重现方面的独特优势，在再生医学领域中表现出强大且重要的应用前景。

1.1 全球类器官及器官重构整体发展趋势

2009 年，荷兰 Hans Clevers 团队首次成功将小肠成体干细胞在体外培养成小肠的隐窝和绒毛结构，全面开启了类器官这一重大的前沿领域。2013 年，日本、

美国和奥地利的科研人员分别成功构建了肝脏、肾脏和大脑类器官，再次提升了该领域的关注度。*Science* 杂志将类器官技术评选为 2013 年度十大科学突破之一，*Nature Methods* 也将其评选为 2017 年度技术。长期以来，全球类器官领域的研究成果快速增长。2009 年至今，全球已发表类器官相关论文 6000 余篇（图 1-1），且相关成果呈现井喷状态。

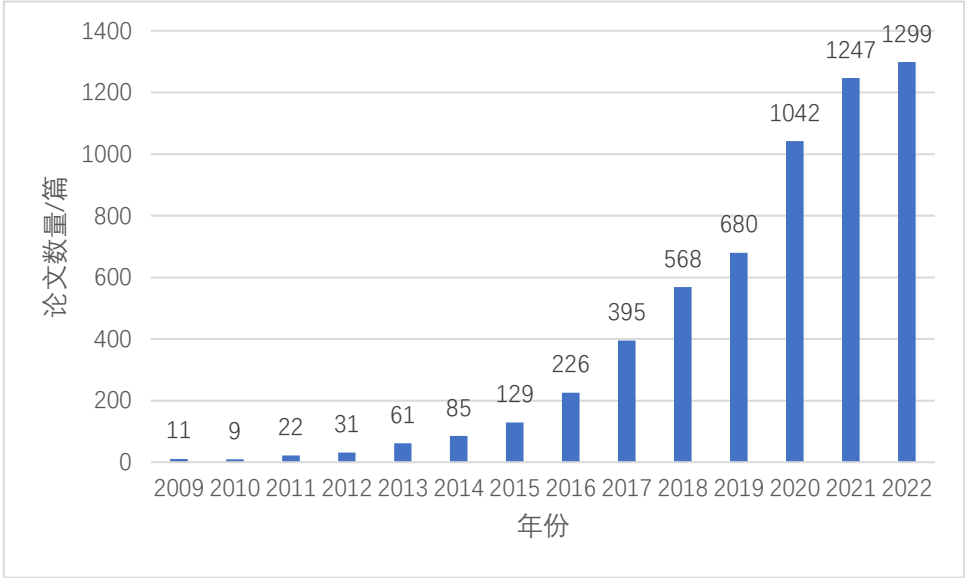


图 1-1 全球类器官领域论文数量年度分布

1.2 我国与全球类器官及器官重构发展现状对比

1.2.1 论文产出

我国类器官研究起步相对较晚，与国际领先水平仍然存在一定差距，但近年来，我国在该领域的发展速度也逐渐加快。2012 年以来，我国共发表该领域论文 794 篇，占全球该领域论文总量比重的 3.23%，并在 2022 年升至 22.78%，论文数量已跃升至全球第二位（图 1-2）。在全球类器官领域论文数量前五的国家中，我国近 5 年（2017~2021 年）论文数量复合年均增长率为 55.34%，远高于其他 4 个国家（美国 23.64%、德国 37.24%、日本 20.47%、英国 28.07%）（图 1-3）。我国发表论文的篇均被引频次为 17.16，在论文量前十的国家中，位居末位，由此可见我国相关领域的影响力还有待提升（表 1-1）。

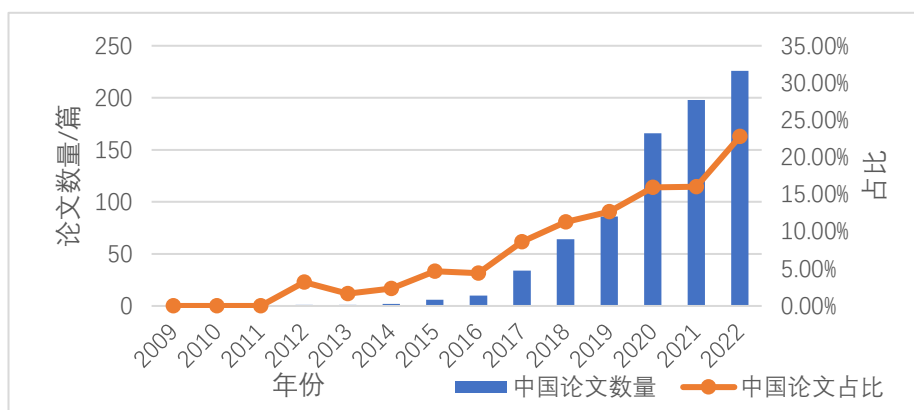


图 1-2 中国类器官领域论文数量和占比年度分布

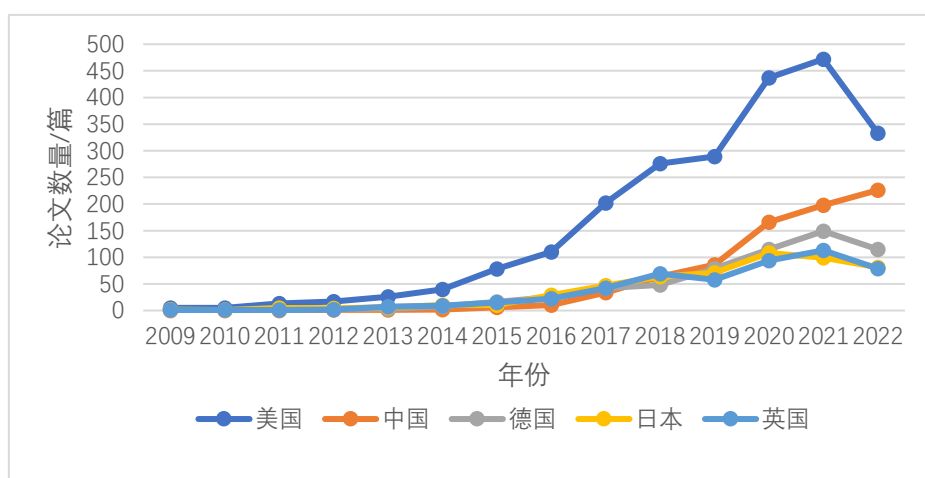


图 1-3 全球类器官领域论文数量前五名国家的论文数量年度分布

在研究机构层面，全球类器官领域论文数量前十名机构中，美国占了 3 个，荷兰和法国各 2 个，德国、中国、英国各 1 个。我国仅有中国科学院进入前十，发文量位居全球第八位，论文篇均被引位居第七位（表 1-2）。

表 1-1 全球类器官领域论文数量前十名国家

国家	论文数量	总被引频次	篇均被引频次	H 指数
美国	2303	97,300	42.25	143
中国	794	13,628	17.16	58
德国	606	17,439	28.78	68
日本	537	19,334	36	63
英国	513	24,648	48.05	69

荷兰	505	44,444	88.01	92
意大利	269	6,132	22.8	41
韩国	259	5,135	19.83	36
法国	241	5,326	22.1	33
澳大利亚	227	7,318	32.24	41

表 1-2 全球类器官领域论文数量前十名机构

机构	论文数量	总被引频次	篇均被引频次
美国哈佛大学	269	16,819	62.52
荷兰乌得勒支大学	239	34,017	142.33
荷兰皇家艺术和科学院	193	35,619	184.55
法国国家健康与医学研究院	159	3,518	22.13
德国亥姆霍兹联合会	155	3,595	23.19
法国国家科学研究中心	129	2,411	18.69
美国密西根大学	125	6,410	51.28
中国科学院	124	2,981	24.04
英国剑桥大学	123	7,976	64.85
美国约翰斯·霍普金斯大学	112	4,884	43.61

我国类器官领域论文数量前十名机构如表 1-3 所示，多家科研机构 and 高校已经开始关注类器官领域的研究，而且取得了一系列成果。例如在国际上率先鉴定出小鼠胰岛中的干细胞类群，构建了小鼠胰岛类器官；首创了转分化构建肝细胞的 hiHeps 技术，并利用这种细胞构建了肝脏类器官，模拟肝癌的发生。在国际上率先将前沿器官芯片与类器官技术整合，成功实现了芯片上的脑、肝和胰岛等多种功能性类器官构建，并用于组织器官发育和疾病模拟等研究。浙江大学构建出与发育过程中相似的骨痂类器官，并通过小鼠和兔子骨缺损修复实验证实其能够实现快速原位骨再生。复旦大学构建了全球首例人源类器官新冠病毒感染模型。上

上海交通大学开发的肺类器官模型和结肠类器官，也为筛选新冠病毒等候选治疗药物提供了有价值的资源。清华大学建立了自动化类器官平台，并成功培养癌症病人肺、肾、胃、直肠等多种肿瘤类器官。陆军军医大学开发了血管类器官系列生理性培养基质及集成器官芯片，为研究血管疾病和类器官血管化提供了新方法等。

表 1-3 中国类器官领域论文数量前十名机构

机构	论文数量	总被引频次	篇均被引频次
中国科学院	124	2,981	24.04
中山大学	65	840	12.92
复旦大学	57	953	16.72
上海交通大学	51	1,292	25.33
浙江大学	40	394	9.85
北京大学	38	449	11.82
同济大学	34	297	8.74
清华大学	30	423	14.1
中国医学科学院	29	189	6.52
首都医科大学	27	509	18.85
中南大学	27	383	14.19
南方医科大学	27	359	13.3

1.2.2 专利产出

从类器官领域专利分析来看，2009 年以来，美国申请该领域专利 776 件，位居全球首位，我国申请该领域专利 117 件，位居全球第四位（表 1-4）。

表 1-4 全球类器官领域专利申请数量前十名国家

国家	专利申请数量
美国	776
韩国	162
日本	147
中国	117
荷兰	110
英国	67
德国	66
澳大利亚	49
新加坡	37
法国	37

从专利 IPC 分类角度来看，全球类器官领域专利集中于类器官的培养和维持方向（C12N 5/00），全球和我国在该方向的专利占比分别为 56.75%和 70.94%。此外，我国另有小部分专利涉及假体材料或假体被覆材料（A61L 27/00）、组织、人类、动物或植物细胞或病毒培养装置（C12M 3/00）等方向，但基本没有专利涉及功能性类器官及其应用方向（如疾病研究、药物筛选、药物毒理测试等），而国际上已对相关方向进行了布局。同时，我国在制造功能性人体组织（如神经、视网膜、胰岛、肝脏、心脏、气道等）方面也较为落后，如利用类器官或其衍生细胞进行组织修复，或进行药物毒性/不良反应筛查、疾病新疗法疗效评估筛选等（表 1-5，表 1-6）。

表 1-5 全球类器官领域专利申请数量前十名 IPC 分类号

IPC 分类号	专利申请数量	占比
C12N 5/00	992	56.75%
A61K 35/00	135	7.72%
A61L 27/00	72	4.12%
G01N 33/00	52	2.97%
C12M 3/00	51	2.92%
C12M 1/00	38	2.17%
C12N 15/00	33	1.89%
C12Q 1/00	33	1.89%
A61K 38/00	28	1.60%
C07K 14/00	20	1.14%

表 1-6 中国类器官领域专利申请数量前五名 IPC 分类号

IPC 分类号	专利申请数量	占比
C12N 5/00	83	70.94%
A61L 27/00	8	6.84%
C12M 3/00	6	5.13%
C12Q 1/00	4	3.42%
C12N 15/00	3	2.56%

全球类器官领域专利申请数量前十名机构中美国有 4 个，日本有 2 个，荷兰、新加坡、德国、澳大利亚各 1 个，我国未有机构进入全球前十（表 1-7）。从专利角度看，我国类器官技术整体研发水平位居国际前列，但机构层面的技术研发能

力与国际领先水平存在较大差距。

表 1-7 全球类器官领域专利申请数量前十名机构

机构	专利申请数量
荷兰皇家艺术和科学院	138
美国哈佛大学	67
日本庆应义塾大学	39
美国儿童医院医疗中心	39
新加坡科技研究局	38
日本京都大学	31
美国北卡罗来纳大学	30
德国 TissUse GmbH 公司	25
澳大利亚昆士兰大学	25
美国加利福尼亚大学	25

除论文和专利产出外，类器官相关产业也在起步发展。我国类器官领域企业的成立时间集中在 2016 年之后，相关企业主要分布于北京、长三角、广东等地区，部分也具有高校、科研院所技术背景，并通过进一步的产学研合作推动该领域的发展。从研发模式来看，国内相关企业主要聚焦于肿瘤类器官模型构建以及结合芯片技术的类器官芯片构建，并进一步为生物学机制研究、疾病研究、药物药效和毒理研究提供技术支持。

1.3 类器官及器官重构领域国内相关政策支持

我国在“十三五”期间开始对类器官领域进行系统布局，《“十三五”生物技术创新专项规划》提出研发新一代血管支架、神经修复导管、骨组织人工修复材

料等产品，促进组织工程产品和生物 3D 打印产品的应用转化；探索瓣膜、肝、肾等组织和类器官的人工构建，促进相关产业的跨越式发展。此外，“十三五”和“十四五”阶段的国家重点研发计划也规划了一系列相关主题方向，包括“基于干细胞的体外类器官建立”、“基于干细胞的器官芯片”、“疾病的干细胞、类器官与人源化动物模型等”、“基于干细胞的类器官高通量制备及应用”、“基于干细胞的智能多器官芯片系统”、“干细胞来源的体外器官和类器官功能的数字化评估”等。近年来，国家自然科学基金也对类器官领域给予了大力度的支持，并在多个重大研究计划项目、重大项目的指南中提出鼓励开发和利用类器官技术，开展各种生物医学领域机制调控研究。

在相关法律政策辅助方面，虽然没有明确地将类器官列入临床检验项目，但从相关法律角度来看，类器官试验属于“对提取自人体的各种标本进行细胞学等检验”，并可能应用在“诊断或治疗疾病的过程”。因此，原国家卫计委于 2016 年发布的《关于临床检验项目管理有关问题的通知》及国家卫健委于 2020 年新修订的《医疗机构临床实验室管理办法》中的相关操作要求也同样适用于类器官。同时，类器官作为前沿的临床相关实验生物制品，在《医疗技术临床应用管理办法》、《基因修饰细胞治疗产品非临床研究与评价技术指导原则》、《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则》、《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则》等指导文件中也对类器官的发展应用提出了指导，包括利用类器官模型提供有效性和安全性评价的操作流程。最后，类器官及类器官库，也是作为人类遗传资源材料构建生物样本库。因此，类器官及类器官库的建立应满足《人类遗传资源管理条例》和《中国医药生物技术协会生物样本库（试行）》中的规定，满足类器官资源保存及类器官文库运行的合法性与规范性。这些规范性文件的出台，有利于类器官领域的健康发展。

1.4 类器官及器官重构领域发展的意义

1.4.1 满足国家战略需求方面的价值

工业化、城镇化、人口老龄化以及疾病谱、生态环境和生活方式的不断变化等引起的器官损伤及功能衰竭，是威胁人民健康的重要因素。当器官出现严重功能障碍急需替换时，目前可能的解决方案是捐献器官移植或异种移植。但这两类

移植又面临免疫排斥和数量不足的问题。类器官源于供者自身，可以较好的避免上述问题。

具体而言，发展类器官及器官重构技术有以下几方面的价值：（1）类器官是研究人类早期器官发育的良好模型，开辟了发育生物学研究的新时代。它可在体外模拟人类器官早期发育，避免样本取材的伦理限制。（2）类器官可用于构建多种复杂疾病模型，特别是罕见疾病模型，利于动态模拟疾病进展，预测药物治疗反应，对生物医药研究范式带来颠覆性的改变。（3）类器官为组织再生与器官修复等提供丰富的功能性组织细胞来源，部分满足器官移植的需求和难点。（4）开展中枢神经类器官研究，将有助于建立原创性、引领性脑科学前沿核心技术，促进脑科学新突破；其与信息技术、工程科学等领域交叉融合将极大地推动人工视觉、人工智能等新兴产业的发展。（5）携带有患者遗传信息的类器官在生物医学、个体化精准医疗及药物临床前测试中均具有广阔应用前景；类器官移植也为神经退行性疾病的治疗带来了希望。（6）类器官技术和工程系统的结合，将实现细胞空间三维精确组装和结构成形的生物仿生技术，为器官重建、再生机理和肿瘤发生发展机制研究及个性化治疗提供新的手段与平台。

1.4.2 推动国民经济与社会发展方面的价值

类器官及器官重构领域的发展，在相关产业升级、转化与应用等方面也发挥着积极效应，体现在：（1）类器官模型的建立，有利于解决生命科学研究中物种差异及伦理限制等相关问题。（2）利用类器官或其衍生细胞进行组织修复，或进行药物毒性/不良反应筛查、疾病新疗法疗效评估筛选等，可满足国家在生命健康、新药研发和生物技术等领域的战略需求。（3）类器官在药物筛选、精准医疗方面的应用，将大大推动相关产业的发展，有利于推动生命健康领域在国民经济中的多样化体现。（4）随着我国人口结构与居民身体健康形势的变化，对工程化组织器官的需求正变得越来越迫切，相关产品有着巨大的市场价值、经济效益与社会需求。

类器官及器官重构技术也推动了我国相关产业发展，其中包括类器官生产、相关产品应用、创新药研发、精准医疗等方面。目前，我国类器官行业处于起步阶段，相关企业主要分布于北京、长三角、广东等地区，部分也具有高校、科研

院所技术背景，并通过进一步的产学研合作推动该领域的发展。例如由苏州高新区、东南大学、江苏省产业技术研究院三方共建的东南大学苏州医疗器械研究院，成立以来在肿瘤类器官、心脏类器官、器官芯片及上游材料与设备自动化方面均有突破，并孵化出了器官芯片公司艾玮得生物；伯桢生物、丹望医疗等企业的创始人、首席科学家也都具有较强的研究背景；华医再生依托肿瘤类器官样本库及标准化高通量药敏检测平台实现了类器官药敏检测临床转化应用。

第2章 类器官研究前沿领域

二维细胞模型在生物学领域的应用已有数十年，但由于其无法模拟真实组织器官的结构、功能及周围环境信息等，存在很大的局限性。类器官技术是在科学家探索细胞三维培养的过程中发展起来的，为生命科学研究提供了新型的体外细胞模型。近十年来，我国在多种类器官研究领域均取得了一系列研究成果，在各领域的发表论文占比均超过 10%（图 2-1）。本章将围绕消化系统、呼吸系统、内分泌系统等相关的类器官技术，及类胚体的发展应用、肿瘤类器官等方面进行前沿探讨。其他疾病模型，如纤维化、衰老、代谢等，将随着类器官模型的发展得到进一步补充。

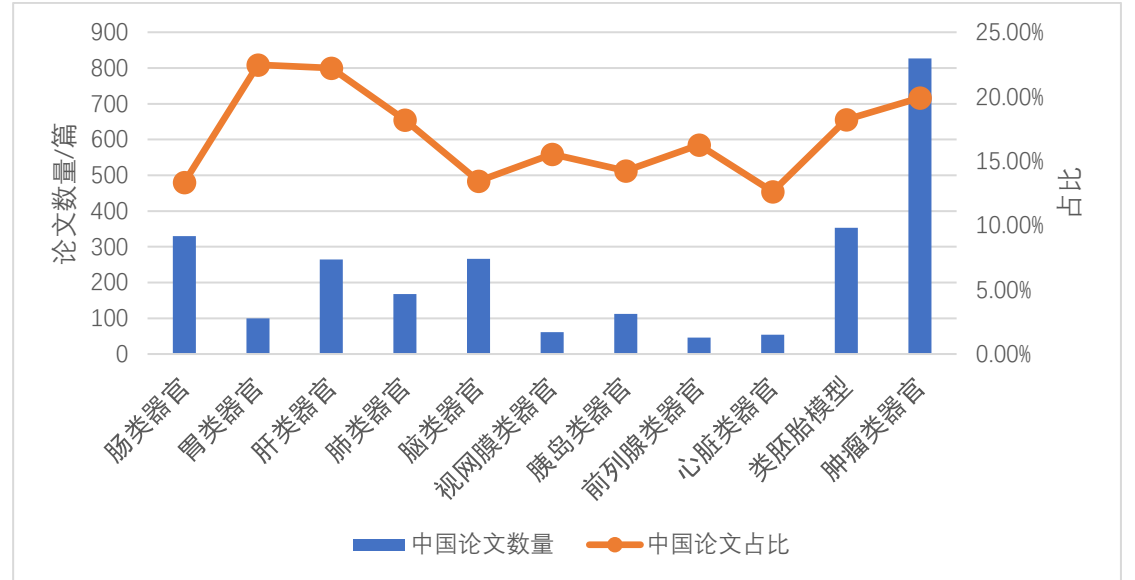


图 2-1 2013-2023 年中国各类器官研究领域发表论文数量和占比

（来源：PubMed 数据库）

2.1 消化系统

2.1.1 领域介绍及其重要战略价值

消化道器官主要包括食道、胃、肠道及其他附属消化腺器官如肝脏和胰脏等，是人体营养消化吸收和代谢的重要器官。消化道疾病主要包括肿瘤、感染和炎症发生，涉及微环境组分如间质、免疫及病原微生物和上皮细胞的相互作用。消化系统类器官的开发和干预模型，为消化系统疾病模拟和诊治提供了新的途径。包括如何利用复杂类器官模拟消化道肿瘤、感染和炎症的形成，解析疾病形成机理

并开发新的治疗方案等，将成为未来临床转化应用的重点，有利于推进类器官在临床中的转化应用。

肝脏负责人体的物质与能量代谢，是生理稳态的控制中枢之一，具备再生能力。多种重大慢性疾病的发生发展都与肝脏功能直接或间接相关。然而，我国乙肝病毒携带者高达 9000 万，每年因病毒性肝炎、肝硬化和肝癌死亡的患者高达 40 万。但我国针对肝脏疾病的创新药物和疗法的研发却显著落后于发达国家，肝脏与肝病研究应成为我国生物医学和新药研发重点支持的方向。利用肝脏类器官进行肝病机理和肝脏生物学研究，将全面提升我国的肝病研究水平，提升新药研发和肝病治疗能力，减轻肝病给国民健康和经济带来的沉重负担。

2.1.2 面临的关键科学技术挑战

消化道类器官所涉及的科学技术挑战包括：1）消化道类器官的细胞类型较为单一，如何构建包含上皮、间质、血管、免疫和神经细胞等多细胞类型的消化道类器官以及与其他器官互作的多器官串联类器官。2）消化道类器官在器官形成、干细胞命运决定、组织稳态维持和再生修复机制中的研究及应用。3）利用消化道类器官模拟人体感染或炎症性疾病，研发新的防治手段。4）依托消化道类器官阐明肿瘤的发生和发展机制，解析肿瘤形成的调控机理，并开发相应的治疗方案。5）建立基于消化道类器官的药物筛选系统并用于药物发现和药效评价。

肝脏类器官所涉及的科学技术挑战包括：1）构建具有肝组织结构和功能的复杂肝类器官体，包括血管化、神经化和免疫化等。2）构建不同肝脏疾病类器官模型或平台，用于发病机制与治疗的研究，如脂肪肝、病毒性肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌等。3）建立满足临床需求的标准化、规模化肝类器官生产工艺用于再生治疗，如急性肝衰竭、严重遗传性代谢肝病、肝硬化等。

2.1.3 研究基础及条件

我国部分高校和科研院所拥有扎实的研究基础团队，在消化道类器官领域取得了一定研究成果，包括消化道及肿瘤类器官的构建、药物敏感性指标的检测、消化道类器官体外动物移植等，这些前沿研究为后续发展建立了良好基础。现阶段的劣势是，我国对消化道类器官在人体发育、器官稳态维持、再生修复、炎症

性疾病和肿瘤形成机理研究及药物开发中的应用等仍然处于早期阶段。此外，相较于我国是消化道系统疾病的高发大国，目前在该领域的总体科研投入仍然相对缺乏。

我国科学家在这些方面做出了引领性的工作，积累了丰富的研究经验基础。例如，利用含有支架的器官芯片来协助细胞自组装以及利用 3D 生物打印获得复杂肝类器官体、利用人胎肝来源的肝细胞或成体原代肝细胞培养获得类器官体等。肝脏类器官体在移植治疗肝脏疾病中也具有巨大潜力，已有国外研究者利用体外全肝培养体系证明了胆管类器官体可以整合进入胆管系统，修复胆管系统损伤。在策略方面，我国在肝脏研究领域已经部署了科学战略先导计划，已经建立了一系列新技术和培养了一批尖端科技人才。

2.2 呼吸系统

2.2.1 领域介绍及其重要战略价值

呼吸系统疾病是全球范围内第三大致死性疾病，包括肺癌、慢性阻塞性肺病、哮喘、肺纤维化、急性肺损伤等。这些疾病大多起源于上皮细胞的损伤或者异常增生。由于人和小鼠的肺上皮在细胞组成上不同，损伤时细胞的可塑性也表现不同。所以，小鼠模型不能完全模拟人呼吸系统疾病的发生。干细胞是肺功能维持和损伤修复的关键，近些年国内外已经建立了人肺泡和气道来源干细胞的类器官培养体系，用其研究肺干细胞与微环境交互作用及命运转变，鉴定新型肺干细胞，构建多细胞类群互作的肺类器官等。这些研究对人呼吸系统疾病的发病机理、揭示干细胞在人肺损伤修复过程的功能具有重要参考价值，有利于肺疾病治疗，具有重大理论创新意义和临床转化前景。

2.2.2 面临的关键科学技术挑战

呼吸道类器官面临的关键科学技术挑战包括：1）目前的呼吸道类器官大多利用成体肺干/祖细胞或者由多能干细胞定向分化产生，其主要组成为上皮细胞。如何引入其他细胞类型并形成精细的肺结构是关键的科学问题。2）建立不同急慢性呼吸系统疾病的类器官模型，模拟疾病发生发展过程，对于研究肺再生与疾病具有重要科学价值。3）呼吸系统的核心功能是气体交换，在类器官中模拟气体交换

过程，比如机械力变化，可为研究机械力对肺发育再生和疾病作用提供平台。4) 呼吸系统再生与疾病往往与炎症密切相关，如何在肺类器官中实现免疫屏障功能，或模拟炎症反应和免疫细胞浸润是核心技术问题。5) 实现肺类器官转化应用：脱离基质胶，或者人源基质胶来替代。

2.2.3 研究基础及条件

国内多个团队利用肺类器官技术对肺的发育、损伤、再生及感染等方面做了深入研究：蒋明团队利用小鼠模型和体外类器官培养体系发现肺气道干细胞增殖和分化的调控机制，对气道损伤修复起了重要的作用；汤楠团队发现肺泡干细胞机械张力升高促进进展性肺纤维化的形成；周斌团队鉴定支气管腺泡导管连接处的促进肺再生的多能干细胞；席莹团队鉴定了一类新型肺远端气道上皮干细胞，其具有肺泡和气管的分化潜能，促进损伤修复；陈新文团队利用肺类器官发现瑞德西韦和人中和抗体有效抑制新冠病毒的复制；陈晔光团队利用肺类器官研究新冠病毒感染机制。这些研究充分展示了类器官技术在揭示肺的发育和稳态、损伤再生和疾病发生中关键机制的巨大潜力，并为药物研发提供了筛选平台，研究成果开始向临床转化迈进。

2.3 神经系统

2.3.1 领域介绍及其重要战略价值

大脑是人体中最重要、最复杂的器官。但模式动物与人类的种属差异、2D 细胞难以模拟复杂的多脑区功能互作等因素限制了脑科学的发展。视网膜作为中枢神经系统的一部分，是最主要的视觉器官。脑和视网膜类器官技术克服了物种差异、个体差异、人源样本获取难度及适用性、传统细胞培养的局限性等问题，因而被认为是过去十年脑科学领域的重要技术突破。自 2011 年建立神经类器官培育技术，类器官已成为开展人脑/视网膜发育调控机制、神经或精神类疾病、疾病药物发现、人脑进化等重大科学问题研究的重要技术平台。同时，神经类器官技术正在经历快速发展，脑/视网膜的移植治疗、嵌合脑技术等相关领域已成为国际前沿方向。

2.3.2 面临的关键科学技术挑战

神经系统相关类器官涉及的关键挑战包括：1）人脑/视网膜类器官与真正器官差异较大，如何缩小类器官与真正器官之间的差异，包括皮层结构或脑区精细化、血管化等。2）类器官移植后的发育模式及其与在体组织的功能整合具备怎样的调控机制，移植后如何整合建立复杂的功能性神经网络。3）类器官神经网络信息解码与交互对人中枢神经发育、功能、修复的指导作用。4）目前人脑类器官培养尚属于精细工艺，稳定构建均质化的神经类器官有利于后续的应用。5）神经类器官移植后的在体发育仍具有随机性，如何建立成熟可靠的移植技术体系，提高移植后的存活率、安全性及成熟的功能。

2.3.3 研究基础及条件

从神经类器官体外建模、体内移植、神经网络信息解码与交互等各方面，我国相关团队已具备扎实的研究基础，取得了国际并跑乃至领跑成果。构建了脑类器官的体外血管化，建立了多种脑区特异类器官并应用于脑区间互作模拟；建立了脑类器官体内移植技术，发现人脑类器官能在小鼠脑中建立神经投射以改善恐惧记忆；脑类器官移植促进了对帕金森综合征、脑卒中等重大神经疾病的研究发展；开发了多种柔性电极及脑-机交互技术。在视网膜类器官领域，实现了视杆细胞或视锥细胞富集类器官技术，应用于不常见眼科疾病的发病机理研究；首创了感光细胞-胶质细胞联合移植技术；已经应用于临床研究治疗视网膜色素变性、黄斑变性等多种眼科疾病。

目前国内神经类器官的研究得到科技部国家重点研发计划、基金委等的支持，脑计划的开展将大大促进神经类器官的研究。部分院所已开始建立干细胞或脑类器官相关研究平台，但平台建设、人才培养尚处于起步阶段，暂未形成规模性、系统性发展。

2.4 内分泌系统

2.4.1 领域介绍及其重要战略价值

2021 年，我国的糖尿病患者人数约为 1.4 亿例，还有近 2 亿人伴有糖耐量受损、空腹血糖受损的前糖尿病症状。然而，目前的药物治疗无法从根源上恢复血

糖的自主调节，患者需要长期、持续地服用或注射药物来维持血糖。临床探究发现，胰岛和全胰腺移植能有效地补充重症病人体内的 β 细胞数量，帮助维持其血糖稳态。但由于捐献胰岛的来源有限，如何在体外获得大量胰岛素分泌细胞是糖尿病移植治疗的关键。

胰岛类器官培养技术的发展可为糖尿病治疗以及节省糖尿病相关的医疗开支提供了新的可能。研究者在体外建立了具有胰岛素分泌能力、与胰岛类似形态的胰岛类器官培养体系。胰岛类器官可作为糖尿病移植治疗的细胞来源，也为探究胰岛发育、糖尿病发病机制和治疗策略提供了体外模型。目前，胰岛类器官已成功恢复糖尿病小鼠和糖尿病非人灵长类动物的血糖，但还未在糖尿病患者中开展大规模的临床实验，胰岛类器官在临床移植中的潜力还亟待展现。

2.4.2 面临的关键科学技术挑战

为实现利用胰岛类器官治疗糖尿病，目前面临的挑战包括：1) 体外胰岛类器官分泌产物中异质性较高。2) 胰岛类器官的胰岛素分泌能力与新鲜胰岛尚有差距，胰腺类器官的成熟程度是限制其移植后展现调节血糖能力的问题。3) 多能干细胞分化产生的胰岛类器官中存在胰腺祖细胞、内分泌祖细胞等异质性亚群，是移植后的安全隐患。4) 部分胰岛类器官中的类 β 细胞尚不能表达成熟 β 细胞相关基因，缺乏对糖刺激的响应能力。5) 胰岛类器官在移植后需要经过漫长的成熟过程才能发挥作用，且移植后长时间缺少氧气和营养会导致高比例的细胞损失。

2.4.3 研究基础及条件

目前，由其他类型细胞产生 β 细胞是该领域的重点和难点。我国在该领域的研究处于并跑和领跑状态。在多能干细胞定向分化类 β 细胞的路径上，邓宏魁团队发现 Activin A、视黄酸等因子促进小鼠多能干细胞向胰腺命运分化；且进一步优化制备出了具有三维结构、功能成熟的胰岛类器官，并首次在非人灵长类糖尿病动物模型中验证了其治疗糖尿病的有效性和安全性。在利用成体干细胞产生胰岛类器官路径上，曾艺团队首次发现小鼠胰岛中 Procr 标记的成体干/祖细胞，并能在体内分化成为所有种类的内分泌细胞；同时，Procr 干细胞能在体外与血管内皮共培养形成胰岛类器官，包含胰岛所有内分泌细胞谱系，其中类 β 细胞响应糖

刺激、分泌胰岛素，并能在移植后恢复糖尿病小鼠的血糖水平。这些工作为胰岛再生提供了重要的理论创新，为将来实现在体外大量获得糖尿病细胞治疗所需的人类胰岛 β 细胞开创了全新的局面。

2.5 泌尿和生殖系统

2.5.1 领域介绍及其重要战略价值

作为全球最常见的泌尿系统癌症，前列腺癌的患病率和死亡率持续上升，其肿瘤晚期阶段的 5 年生存率仅有约 30%。国内约 80% 的泌尿系统癌症新病例均发生在 60 岁及以上的人群中。而中国作为老龄化人口增速最快的国家之一，前列腺癌将成为主要医疗负担之一。目前系统性治疗是晚期前列腺癌的主要治疗方案，但是肿瘤异质性和肿瘤与微环境的相互作用导致耐药，使之转分化成难治性癌症。近年来，突破性的前列腺类器官技术已成功应用于该研究领域，包括构建前列腺癌模型并用于开展药敏测试等研究，推动了前列腺癌发生发展机理解析、前列腺癌药效鉴定等方面的突破。因此，构建高保真的晚期前列腺肿瘤类器官模型，并以此为基础进行药物评估和筛选，具有重大的临床转化价值。同时，肾脏类器官在药物代谢和药物毒性检测等方面有独特优势，其发展也将为生命健康带来重要贡献。

近年来，我国人工流产高发，每年可达 950 万例左右。流产导致子宫内膜受损，引起的上皮细胞缺失、组织纤维化、宫腔闭塞与粘连等，是女性子宫性不孕的主要原因。然而，目前的治疗手段效果有限，如宫腔镜粘连分离术术后妊娠率仅为 22.5%-33.3%。此外，由于伦理问题、体内植入过程的不可及性以及缺乏合适的研究模型等原因，对于囊胚植入内膜过程中发生的分子机制仍然不完全清楚。目前，子宫内膜类器官已经被应用于疾病建模、模拟衰老蜕膜对胚胎植入的影响和体内修复宫腔粘连模型等。这些类器官研究有利于揭示子宫内膜相关疾病的发生发展机制、开发新药物研发靶点、研究母-胎界面之间的相互作用和促进子宫内膜损伤修复研究，可为解析疾病发生发展过程及受精卵植入过程中的分子机制、开发新的 Asherman 综合征治疗提供新手段和新思路。

2.5.2 面临的关键科学技术挑战

前列腺类器官领域目前还面临重要挑战：1）目前源自病人前列腺肿瘤的各类器官建立效率非常低，且含“正确”肿瘤微环境组分、能稳定维持肿瘤组织特征的各类器官模型尚需完善。2）获取具代表性、高侵袭性的前列腺肿瘤样本的难度非常大。3）上皮与基质的相互作用在前列腺发育、癌病变及药物反应调节中起着重要作用，如何系统化鉴定基质成分对于优化前列腺类器官培养具有重要意义。4）前列腺类器官模型无法完全模拟体内生理过程，如血管生成、肿瘤转移和休眠状态等。5）肿瘤中固有的上皮与肿瘤细胞相互竞争导致肿瘤细胞在传代时丢失，建立高纯度人源前列腺肿瘤类器官亟需解决的技术瓶颈。

子宫内膜类器官领域还面临重要挑战：1）需要增加类器官模型中的复杂性，向其中加入基质细胞、血管内皮细胞和免疫细胞等，更真实地模拟体内的生理环境。2）还需实现大批量规模化均一化生产，同时可以考虑与 3D 生物打印技术结合生成具有更加逼真的 3D 结构的类器官，与微流控芯片技术结合实现严格模拟体内生理变化。3）目前类器官的构建仍然依赖于使用基质胶作为支架材料，需要开发无动物来源、定义明确、批次稳定安全的支架材料培养子宫内膜类器官，从而推动其临床转化应用。

2.5.3 研究基础及条件

自三篇主要的前列腺类器官技术相关论文发表以来，前列腺类器官技术相关研究没有取得突破性进展，但是中国在前列腺类器官研究方面仍具备一定优势。中国拥有丰富的临床资源，因此科研人员具备收集罕见前列腺肿瘤亚型标本的条件。然而，我国相关科研人员也面临巨大挑战，其中包括缺乏用于系统化收集末期癌病患肿瘤转移灶标本的快速尸检项目来推动研究；很难采集终末期前列腺癌患者的转移性标本等。因此，通过政府层面给予前列腺类器官研究的资助及协调解决不同的限制因素，进而推动前列腺科学问题的解决及疾病的治疗。

自 2017 年首次成功建立人子宫内膜上皮类器官以来，子宫内膜类器官研究尚未取得突破性进展。目前国内多个课题组建立了子宫内膜癌类器官培养体系，有助于研究子宫内膜癌疾病发生机制和相关疾病的药物治疗。浙江大学附属妇产科医院团队将子宫内膜上皮类器官应用于大鼠和小鼠的宫腔粘连模型修复中；香港

大学报道了利用子宫内膜上皮类器官模拟妊娠早期和月经周期中的激素变化水平；浙江大学附属第一和第四医院团队共同开发了程序性诱导多能干细胞获得成苗勒管样细胞的体系，可通过 3D 培养和激素刺激构建出含有上皮细胞和基质细胞成分的子宫内膜类器官。随着类器官研究的发展，子宫内膜类器官与其他技术的结合将加深对子宫内膜发育、受精卵着床和疾病发生发展等过程中分子机制的理解。

2.6 运动系统

2.6.1 领域介绍及其重要战略价值

运动系统是人体最大的器官系统。运动器官损伤、病变、衰弱是导致失能的首要原因，如半月板损伤、关节损伤、肌肉、肌腱损伤等。骨缺损是最常见的外伤之一，且骨移植手术是除输血以外的全球第二多的组织移植手术。但植骨手术有其局限性，例如移除植入金属造成机体二次损伤；自体移植骨的供体骨体积限制，并且可能导致并发症等。又有外伤、肿瘤及其它疾病导致的大体积肌肉缺损是致残与失能的重要原因。目前的主要治疗方法是肌皮瓣移植和支架植入，但是这些方法都无法实现肌肉的功能修复，包括力学能力、感觉及代谢能力等方面，且有可能导致提取部位发生感染等二次损伤。

运动系统类器官的建立极大地加速对于运动器官疾病的药物筛选、疗效鉴定、安全性评估等，有效地降低成本。且运动系统类器官也可以直接用于体内移植，支持病变器官的功能恢复。骨组织工程技术为骨缺损的修复提供了各种功能性支架材料和种子细胞，加快了骨再生的速度和质量，有望解决大面积骨缺损修复的临床难题。骨类器官在骨骼发育、药物筛选、机制研究、组织再生等方面具有广阔的应用前景。肌肉类器官一方面为研究肌肉的发育、代谢、再生、药物的肌肉毒理、毒性评估提供新的体系，也能够用于肌肉退行性疾病、肌肉炎症药物的筛选。大体积肌肉、肌腱类器官还可以直接用于移植，进行再生医学治疗，修复大体积肌肉损伤，具有广阔的应用前景。

2.6.2 面临的关键科学技术挑战

运动系统类器官的构建仍存在诸多挑战：1) 力学特性是成熟运动器官的重要性能。目前在体外构建的类器官成熟度有限，力学功能较弱，无法复现运动器官

的力学功能，力学性质也无法实时监测。2) 运动系统类器官与运动系统天然组织的尺度和精细结构相距甚远，大尺度有序组织的形成与保持是巨大挑战。且目前无法很好地模拟体内外形与功能的匹配程度，构建的类器官的功能还较为单一。3) 体外构建的类器官形态和功能批次间通常存在差异，其稳定性和可重复性还需进一步提升。4) 运动系统类器官移植后的免疫排斥、体内存活、类器官与宿主整合等需要进一步阐明。5) 由于运动系统自身不同的硬度和组织度，目前还难以在体外完整模拟其自然变化及多样性。6) 用于移植的运动系统类器官要能够与体内血管网络和神经网络具有较好吻合。7) 运动系统类器官的细胞组成比较单一，主要是骨细胞和肌肉细胞，且多细胞类型精细组装也是研究的难点之一。

2.6.3 研究基础及条件

运动系统类器官的体外构建目前还处在早期阶段。构建方法主要分为自组装和基于材料的有序堆叠。自组装是基于干细胞，根据发育原理诱导谱系特异性发育程序，引导类器官的组装。自组装中细胞类型较为丰富，但难以模拟体内运动器官的形态及力学性质。材料有序堆叠法通过引入特殊材料，为类器官构建提供基本的结构单元及力学刺激的基础锚点，因此具有更好的组织形态特征和力学特性。为了实现仿生结构的构建，生物相容性材料被广泛用来支持运动系统类器官的组装。力学刺激也会进一步促进类器官的成熟。目前已建立了三维人肌肉等运动类器官，形成神经-肌肉接头，并应用其对疾病进行了模拟。但这一方法仍需对材料与细胞的相互作用进行改进，以更好地模拟体内环境。同时，纳米纤维、生物芯片、微流控芯片等技术对于运动类器官功能复杂化也有重要贡献。此外，运动系统类器官的规模化制备目前还处在起步阶段，有效地提高类器官的形成效率、降低类器官的异质性、结合新材料和高通量设备的研发，是实现高通量制备运动器官类器官的必由之路。

我国科学家在运动系统类器官领域取得了很多重要成果。胡苹团队建立了功能肌肉干细胞在体外长期扩增的系统，并能够保持完整干性；在体内高效修复肌肉损伤，并正确归巢。应用人肌肉干细胞构建了肌肉类器官，获得功能性神经-肌肉接头，能够进行自主收缩。邹晓晖团队成功分离小鼠成肌干/祖细胞，并诱导成肌分化后得到具多细胞类型且可以收缩的小鼠肌肉类器官。骨类器官研究作为新

兴研究方向，在国内虽然也处于起步阶段，但不同研究方向人才众多，有望取得重要进展。在肌肉、肌腱类器官领域，我国投入和研究人员较少，现有研究团队处在与国际先进水平并跑或领跑状态，正在进一步培养人才以弥补不足。

2.7 循环系统

2.7.1 领域介绍及其重要战略价值

心血管疾病位居各种致死疾病首位，是全球重大公共卫生问题。心肌梗死导致心肌细胞丧失和纤维瘢痕组织形成，继而引发左心室的重构和心功能衰竭。而成年人心肌细胞增殖能力微弱，如何使受损心脏中的心肌细胞再生是心脏疾病治疗的前沿性关键科学技术问题。近三十年来，以心脏再生为目标的研究在多个方向进行了尝试，如寻找可分化为心肌细胞的干细胞、人多潜能干细胞诱导心肌细胞、心脏类器官移植、诱导非心肌细胞转分化为心肌细胞、诱导心肌细胞增殖和再生等。以上研究方向均存在科学理论和技术瓶颈，但对解决心脏原位再生难题有较好的前景，将为心肌梗死的治疗提供基础，对社会经济和国民健康有重要意义。

2.7.2 面临的关键科学技术挑战

目前该领域面临许多挑战：1）心肌干细胞的鉴定及其标记分子还不清楚，成年心脏中是否存在心肌干细胞有待确认。2）虽然利用诱导心肌细胞去分化/增殖促进哺乳动物心肌再生修复有一定理论基础，但去分化和再分化为心肌细胞的机制还不清楚。3）利用诱导人胚胎干细胞或 iPSC 产生的心肌细胞可治疗心梗，但诱导的心肌细胞成熟度不匹配及整合不全仍会导致心率不齐。4）成纤维细胞转分化为心肌细胞，一定程度上实现体外心肌细胞扩增和体内心肌修复功能，但面临效率低及临床用药的适应性问题。5）异种器官移植的免疫排斥、稳态维持等还有待解决，如猪心脏移植。6）国内心脏类器官处于起步阶段，尚缺乏成熟的构建体系。

2.7.3 研究基础及条件

在心脏再生领域，中国科学家在成年心脏干细胞研究方向有一定贡献。周斌团队发现成年小鼠没有心肌干细胞，而杨中州团队发现乳鼠心脏 p53 阳性心肌干细胞。陈义汉、熊敬维、周斌、曾春雨等团队发现基因或化学小分子组合可调控

心肌细胞增殖和再生。在多能干细胞定向分化成为心肌细胞和类器官方面，丁胜、杨黄恬等团队利用诱导人胚胎干细胞或 iPSC 产生的心肌细胞治疗心梗。另外，丁胜、谢欣等团队使成纤维细胞重编程为心肌细胞，并实现体外心肌细胞扩增和体内心肌修复功能。国外已经建立人和鼠心脏类器官，我国在该领域起步较晚，目前正处于追赶阶段。总之，我国科学家在心脏再生领域取得了重要成果，大多数方向仍处于跟跑阶段，少数方向处于国际领先。虽然我国在心脏再生方向的实际科研经费投入较少，但随着我国心脏再生领域的人才储备进入良性循环，将有望在 5-10 年内迈入国际第一梯队。

2.8 类胚胎模型

2.8.1 领域介绍及其重要战略价值

由于人类胚胎资源宝贵且稀缺、植入期胚胎的不可获得性，对于胚胎着床时期的发育事件在很大程度上仍是未知。胚胎着床后到原肠形成这一时期的发育异常是早期妊娠流产的主要原因，因此对于胚胎植入关键事件的理解和原肠胚的发育运动的阐述，将有助于揭开早期胚胎发育的秘密并推动再生医学的发展。人类类胚胎模型极大地推动了发育生物学和临床医学的进步。基于干细胞建立的类胚胎模型提供了一种囊胚替代品，可用于了解早期妊娠失败、发育缺陷的作用机制。同时应用类胚胎建立药物筛选模型，可筛选胚胎致畸致死的分子成分，为药物筛选、安全检测等提供重要模型，从而改进辅助生殖技术降低流产和出生缺陷。

2.8.2 面临的关键科学技术挑战

目前建立的类胚胎模型仍存在局限性：1）各种方法获得的人类类胚胎的效率均很低。2）类胚胎与正常胚胎中的细胞谱系比例不一致。3）诱导效率因批次、细胞系、起始条件和诱导方法等影响而存在差异。4）目前类胚胎诱导结果的异质性大，均一性差。5）一些胚泡细胞状态与人类囊胚不匹配，且存在未被定义的细胞类群。6）将体外建立的类胚胎模拟胚胎植入体内后发育效率低。7）滋养外胚层的培养是重要挑战，基于滋养层的多胚层组装体也是亟需解决的问题。

2.8.3 研究基础及条件

近年来，人囊胚体外培养方法的建立和单细胞组学技术的蓬勃发展，促进了

早期胚胎发育的研究，包括囊胚体外培养系统、类胚体或类囊胚模型的构建、人的类囊胚体外研究、人 8 细胞期胚胎样细胞构建类囊胚、中间态细胞群建立人类囊胚模型等研究。虽然国际上已采用不同路径在体外构建出人囊胚样结构，且利用人类多能干细胞形成的类囊胚模拟真实人囊胚发育和着床的各个方面，但我国在相关领域还处于起始阶段，相关技术及条件还在摸索中。后续还需加大投入，以推动类胚胎模型的发展。

2.9 肿瘤相关领域

2.9.1 领域介绍及其重要战略价值

我国癌症负担呈持续上升态势，严重威胁我国人民生命健康。肿瘤的高度可塑性和个性化是导致其难诊难治的关键，肿瘤病人的精准靶向治疗和个性化治疗已成为全世界医学研究的热点，而能够维持癌细胞在体内特征的体外模型匮乏已成为癌症个性化治疗和精准靶向治疗研究的瓶颈。

二维肿瘤细胞系（PDC）、人体肿瘤小鼠移植模型（PDX）和肿瘤类器官模型（PDO）都在肿瘤的基础研究和抗癌药物的研发过程中发挥了重要作用。但 PDC 丢掉了肿瘤细胞在体内的特征；PDX 建模的成功率低、周期长、成本高，且不适用于不宜手术的癌症晚期患者。PDO 能够很好地模拟肿瘤细胞在体内的微环境特征，是体外构建的优质模型。可以预见，未来 10 年的 PDO 将迅速发展，成为抗肿瘤药物筛选、临床前试验验证、药物毒理监测等药物研发阶段的首选模型体系。

2.9.2 面临的关键科学技术挑战

肿瘤类器官领域目前仍存在许多挑战：1）PDO 培养体系的优化研究，特别是在中国人高发恶性的泌尿系统、消化系统和呼吸系统的 PDO。2）目前还没有规模化的肿瘤类器官模型库，限制了肿瘤基础研究和临床治疗应用。3）肿瘤是高度异质性的疾病，肿瘤类器官是否能高度还原肿瘤的分子图谱、临床特征、治疗反应和预后结果等，还需要大队列数据证明。4）不同人种之间在致病因素和驱动基因变异谱也有较大差异，需要开展治病机理差异研究。5）多种组织肿瘤类器官模型构建存在效率低、稳定性差、成本高等困境。6）体外培养的肿瘤类器官的特征维持及肿瘤细胞纯度问题。

2.9.3 研究基础及条件

目前我国在肿瘤类器官研究领域建立了较好的基础。我国在世界上率先构建了胰腺癌类器官模型，并阐明了前列腺癌细胞谱系命运决定的机制；利用前列腺癌和肺组织类器官成功预测了雄激素抑制药物无法治疗新冠病毒肺部感染；利用肿瘤类器官模型也成功预测肝癌治疗敏感性和结直肠癌的化疗敏感性。但总体来讲，我国的肿瘤类器官研究基础相对薄弱，虽然论文发表量较多，但仍缺少开创性的研究工作。

目前，我国在肿瘤类器官研究工作相关的投入较少。国家启动类器官与肿瘤等疾病研究的重点专项将对类器官研究起到关键的推动作用。我国开展肿瘤类器官研究的优势：人口数量大，肿瘤患者多，迫切需要开展肿瘤类器官相关的基础和转化应用研究。我国开展肿瘤类器官研究的劣势：开展肿瘤类器官研究的机构很多，但是缺乏协同整合；相关政策法规不健全。

第3章 器官重构前沿交叉研判

随着生命科学领域的快速发展，传统二维细胞和动物模型已不能满足现代生物医学研究和新药研发的迫切需求。类器官是当今生命科学领域研究的前沿方向，其能够反映来源组织或器官的关键结构和功能特征，为生命科学领域提供了一种新的研究工具，在组织器官发育、疾病研究和药物研发等方面具有重要应用价值。同时，体外类器官的发展，也为相应的器官结构功能重构、体内移植修复损伤器官、器官局部替换等创造了可能。

虽然现有类器官培养体系已有长足的发展，但在培养基质均一性、组织微环境可控性、多类细胞相互调控的复杂性、血管化营养供给可持续性、类器官成熟度和高通量分析等方面仍面临挑战，在尺寸要求、细胞组成、精细结构、功能完整性、长期稳定维持、流体剪切力等方面仍待优化。为此，除类器官自身优势外，还需结合其他前沿优势学科，以满足器官重构的需求。其中，器官芯片、器官组织血管化、组织材料与3D打印、器官移植等交叉学科，在推动类器官前沿领域突破自身壁垒的同时，也有望促进依托类器官的器官体外重构的进展，为后续器官功能修复、器官移植等提供技术保障。

3.1 器官芯片推动重构器官结构完整性和功能稳定发挥

3.1.1 重要战略价值介绍

器官芯片结合类器官技术，能较好的弥补类器官发展的不足，如尺寸过小、难以长期维持、细胞种类单一等问题，相关研究也呈现逐年增加的趋势（图3-1）。器官芯片为实现类器官重构与功能重塑提供了新的策略和技术，包括细胞空间排布、动态3D培养、生化因子梯度和力学刺激等多种组织微环境要素。结合组织材料学，构建器官所需的尺寸和结构，结合多种细胞定植技术重构器官的细胞组成。此外，多种类器官结合芯片技术，可模拟多器官功能联动，如脑-肠轴、肠-肝轴等。因此，将器官芯片与类器官整合，有利于完善器官体外重构的保真性、精确性、可控性和功能性。

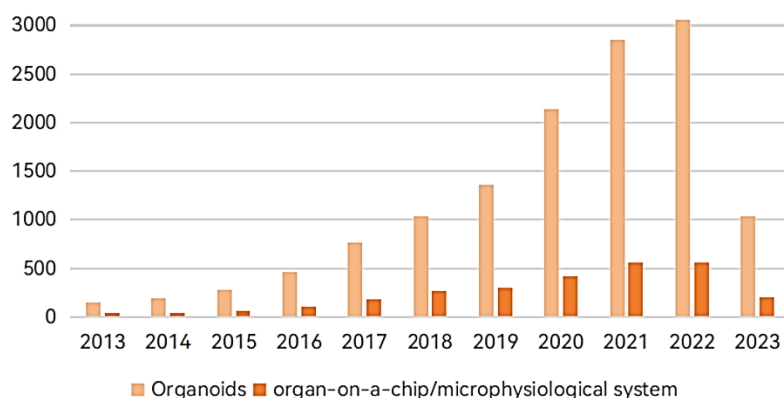


图 3-1 2013-2023 年全球类器官与器官芯片科研文献发表数量

（来源：PubMed 数据库）

3.1.2 面临的关键科学技术挑战

器官芯片技术目前面临的关键科学和技术挑战：1）结合生物学需求，芯片技术、材料科学等问题还需要优化。2）器官芯片虽然可以扩大类器官尺寸，但距离器官的实际尺寸仍有差距。3）器官芯片可以辅助构建器官所独有的结构和细胞分布，但距离真实器官的精细结构和细胞组成仍有差距。4）通过器官芯片实现的体外器官部分重构、功能发挥、长期稳定维持等方面仍有欠缺。5）器官芯片设计的多器官联动仍需改善器官自身特征维持、功能实现程度、负面因素串扰、稳定性等。6）体外基于器官芯片生物功能的多模实时监测与智能信息整合分析还存在较大挑战。

3.1.3 研究基础及条件

器官芯片技术经过二十余年的发展，目前已经进入临床试验阶段（图 3-2）。我国在该领域已形成大量研究基础，处于国际前列，但距离国际顶尖器官芯片行业还有一定距离，如临床研究与转化。中国科学院大连化学物理研究所等单位结合器官芯片与类器官技术，建立了多种类器官芯片体系。例如利用微芯片限域结构引导脑类器官原位可控形成、生长和发育；首次开发了具有干细胞衍生胰岛-肝脏类器官互作特点的多器官芯片，并用于糖尿病建模和药物评估；建立了基于液滴微流控系统的高通量类器官操控创新技术和应用体系等。其中多项类器官芯片工作被 *Science* 类器官专刊引用评述，为利用器官芯片进行器官重构积累了早期数据。

在项目基金支持方面，2017 年，中国科学院率先在“器官重建与制造”战略先导 A 类专项中布局了“器官芯片构建功能类器官”这一重要方向，积累了相关人才、平台和技术。科技部在 2021 和 2022 年国家重点研发计划中，针对类器官和器官芯片方向也投入支持和布局。但是还需要进一步提高原创性成果的产出，需要进一步发展研究单位和人才团队，这些都亟需通过国家层面整体布局和政策引导来推动该领域快速发展。

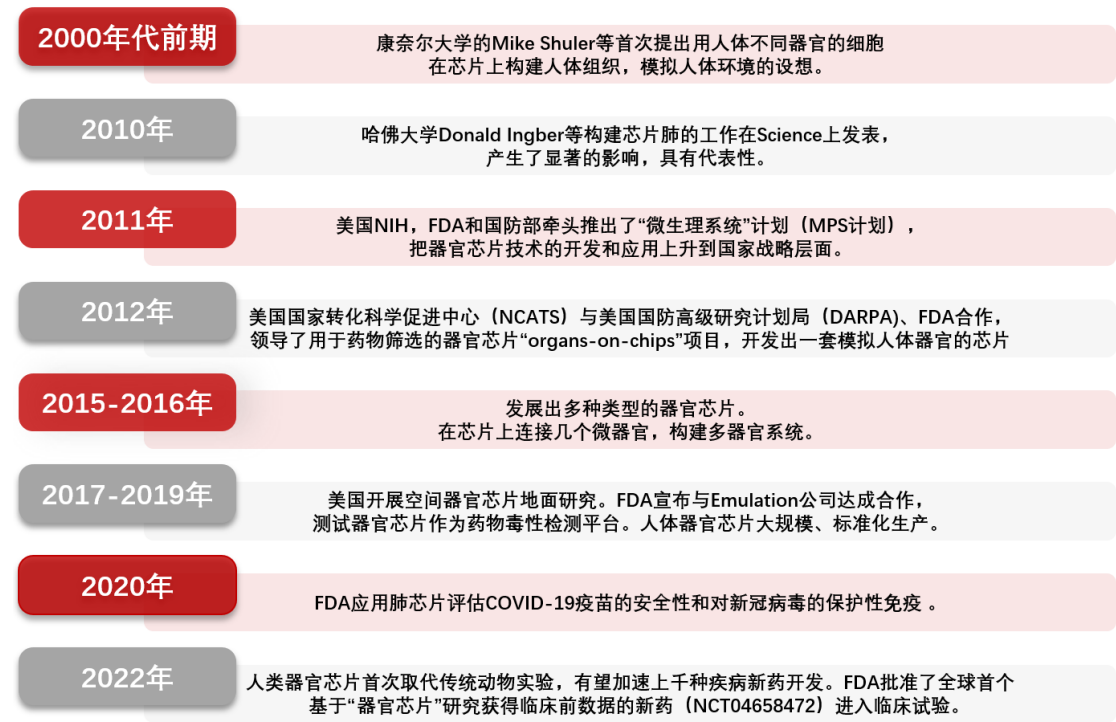


图 3-2 全球类器官或器官芯片发展历程

3.2 器官组织血管化推动重构器官物质交换和体外长期维持

3.2.1 重要战略价值介绍

类器官技术未来应用的另一重要方向是培养成为器官或者“器官替身”，作为器官移植或体外疾病研究的替代，进而治疗疾病。要达到这一目的，类器官的血管化是必须的。其一，类器官体积的增长受限于氧气的缺失以及代谢废物的增加，会导致组织坏死；其二，在类器官移植的过程中，需要迅速和体内的血管建立吻合，只有类器官本身有比较成熟的血管网才能够做到；其三，血管化的建立，能够推动类器官或器官的物质交换、功能发挥和长期稳定维持，为器官重构奠定基础。

目前培养的各类器官距离成型器官的功能性血管还有较大距离，血管化已成为制约类器官技术发展和器官重构的卡脖子技术。目前，绝大部分类器官没有血管化，少部分实验性的血管化类器官也存在血管网不成熟、缺乏大血管结构等问题。类器官的血管化有助于类器官在形态功能上更接近器官本身，解决类器官体积增长受限的问题，有助于移植后的器官存活。故而类器官的血管化有利于类器官技术突破瓶颈并推动器官体外重构，对于未来临床应用具有重要价值。

3.2.2 面临的关键科学技术挑战

工程化组织器官和类器官的血管化是组织工程和器官重构所面临的关键难点。涉及的关键科学技术挑战包括：1）结构的复杂性：血管网络包含多级分支结构，不同口径血管的细胞和细胞外基质组成与结构具有差异。目前类器官血管化形成的管腔不是真正的血管，容易塌陷，不具有血管的粘弹性。2）功能的复杂性：血管具有营养物质交换、生理信息传导交互等功能。目前类器官的血管化未形成有效灌流和神经连接。3）如何利用定向分化系统产生含有血管的类器官，或者通过3D 打印、器官芯片或者微流控技术形成血管网。4）植入血管细胞后如何构建血管网络结构，且能同步到类器官的生长过程中。5）体外构建的工程化血管能否长期维持功能的稳定发挥，是否可以和其他功能性组织细胞实现较好的功能互动。

3.2.3 研究基础及条件

目前国际上在类器官血管化方面有长足的进展，我国目前也有多项专利在申请中，涉及小鼠胰岛和脂肪类器官的血管化，以及血管化类器官的相关生物活性材料，但还未见相关文章发表。陆军军医大学团队率先开发了血管类器官培养生理性基质材料及配套的器官芯片，将血管类器官用于心梗及脑梗修复，取得了良好的效果。总的来讲，我国在体外组织器官的工程性血管建造方面处于早期阶段，后续还有较大的发展空间。

在人才培养上，由于从属交叉学科领域，相关科研人员储备充足，基本满足领域发展需要。但整体投入不足，人员参与少，在后续发展中，进一步推动两者的有效合作将有望推动我国类器官血管化方向的进展。

3.3 生物 3D 打印推动器官重构组织细胞多样化及精细结构的建造

3.3.1 重要战略价值介绍

生物 3D 打印将生物单元（细胞/蛋白质/DNA 等）和生物材料按仿生形态学、生物体功能和细胞特定微环境等用“3D 打印”方式制造出个性化体外 3D 生物结构和功能模型，应用于再生医学、器官重构、癌症研究、新药研发和高级医疗器械等领域。3D 打印类器官可为新药研发行业提供高通量、标准化、高临床相关度的药物筛选模式工具；器官 3D 打印和器官重构逐步实现体外复杂器官结构和功能重塑（图 3-3），有望实现个体化、低创伤、原位再生修复目标。在我国，3D 打印的市场规模逐年上升（图 3-4）。生物 3D 打印是工程、材料、信息和生命科学等诸多大学科大交叉诞生的新兴学科，可为 21 世纪生物技术产业发展奠定科学、技术和产业基础，将服务国家重大战略要求与国民经济。

就类器官和器官重构而言，3D 打印技术和类器官相结合，可以提高类器官自身的均一性和稳定性，完善类器官精细结构，加强类器官功能的发挥，为器官重构提供整体框架。同时，二者的结合还有利于推动类器官精准医学、药物研发和多器官间互作的发展。目前，可实施细胞空间三维精确组装和结构成形的生物打印技术和装备的发展，及模拟人体微细胞组织环境多级缓释生物因子等高级三维生物学模型的建立，都为体外器官重构提供了较大助力。

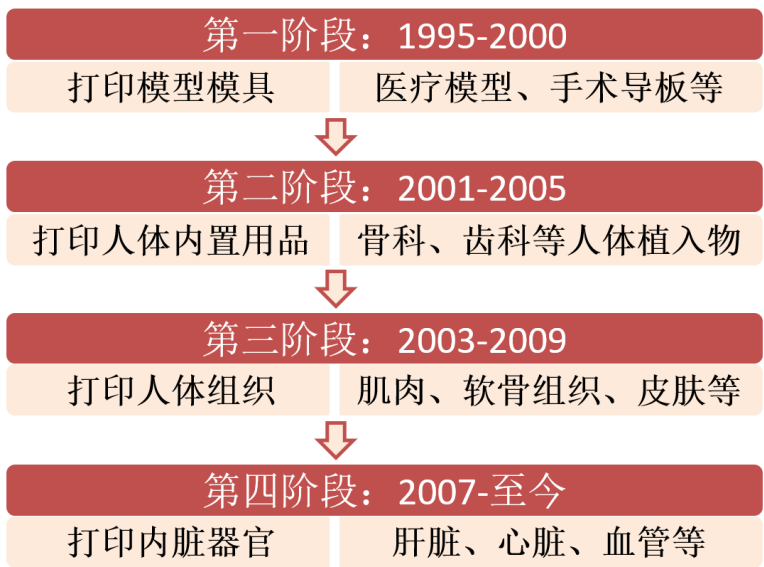
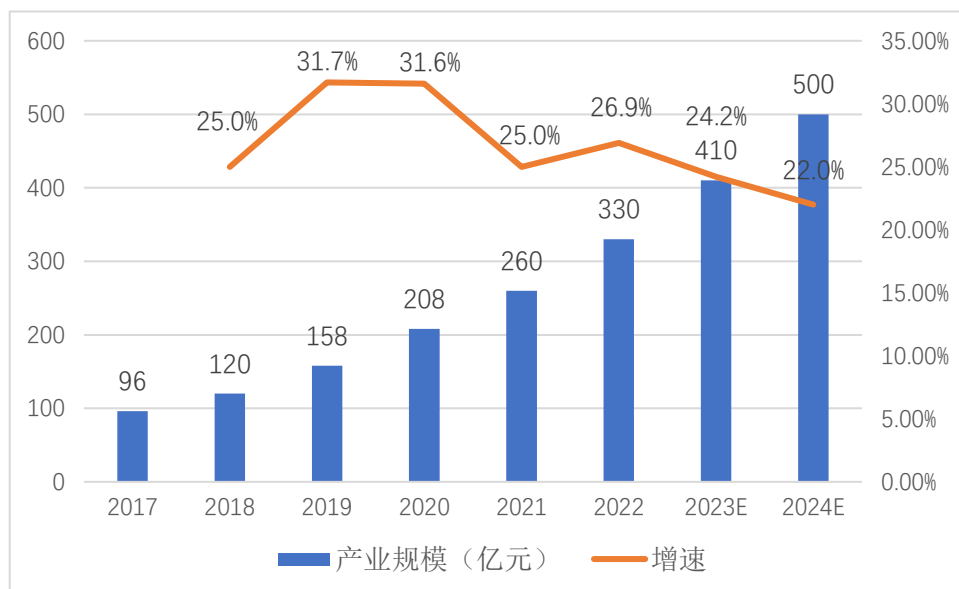


图 3-3 3D 打印基于医疗领域的发展阶段



（来源：国联证券研究所）

图 3-4 2017-2024 年中国 3D 打印市场规模及规模预测

（来源：中商产业研究院）

3.3.2 面临的关键科学技术挑战

生物 3D 打印技术为突破生物体外限制完成高质量仿生提供基础。目前该领域面临的主要挑战是：1）人体器官具有复杂的异质成分、跨尺度结构和功能微环境，而部分仿生微环境材料组成、空间分布、材料互作等不够清晰，影响领域发展。2）如何打印多级梯度分布血管结构，促进类器官的血管化是重要的挑战。3）3D 打印类器官的生物力学信号来源于生物墨水、细胞微环境和培养条件等复杂因素，对体外模拟的生物力学调控认知及和生化调控的协调是器官重构的又一关键挑战。4）开发成分可控，批次稳定的工程化人源化生物材料，增强生物墨水的创新性和适用性。5）平衡 3D 打印的宏观尺度时空操控能力和微观尺度细胞自组装能力的双向优势。6）需要优化稳定成型的生物功能打印工艺，推动类器官 3D 打印装备创新和生物打印产品技术的临床转化。7）3D 打印结合生物材料、类器官等前沿技术进行体外器官重构，需要满足不同细胞在体外稳定维持和功能发挥的需求，和体内器官的尺寸要求。

3.3.3 研究基础及条件

我国在 3D 生物打印领域的应用研究处于国际第一梯队（图 3-5），并创办了该领域专业国际顶刊如 *Biofabrication* 和 *Bio-Design and Manufacturing* 等，在生物 3D 打印构建肿瘤模型研究中取得了突破性成果，并在多个领域实现产业化。例如，清华大学团队开发面向肿瘤组织的集成 3D 打印系统，构建人源性肿瘤类器官并有效应用于肿瘤疗效预测，相关工作处于国际领先水平；浙江大学团队开发了基于微滴、挤出等原理的多种细胞操作方式，实现体外细胞系、类器官稳定培养，并应用于肿瘤血管化和药物作用研究；复旦大学团队建立了人源的肿瘤类器官，进行多种抗肿瘤药物和放疗剂量筛查，建立化疗和放疗敏感性档案等。

近年来国家自然科学基金委、中国工程院、中国科学院、科技部等部门都将生物 3D 打印列入相关发展战略研究报告和规划纲要中。同时，我国具备开展该领域研究的工作条件，包括实验平台设备、高水平研究人才队伍及产业化转化企业。我国科学家未来有望取得多项有突破性的研究成果，快速实现上述技术的产业化应用，实现国际上的并跑和领跑。

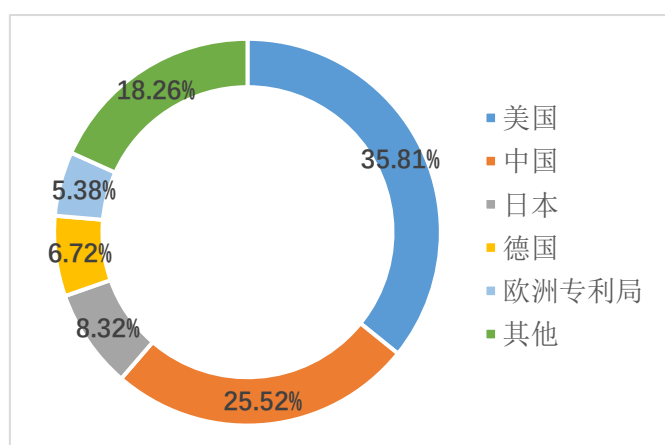


图 3-5 全球 3D 打印行业技术来源国分布情况

（截至 2021 年 8 月，来源：资产信息网）

3.4 生物材料满足器官重构组织材料需求

3.4.1 重要战略价值介绍

在上世纪中晚期，生物材料领域开始逐步发展（图 3-6）。生物材料是生物学和其他学科交叉的纽带，是器官重构、疾病治疗、临床应用的重要参与者，其市

场规模逐年上升（图 3-7）。前文所提及的器官芯片材料、3D 打印中的生物墨水，均属于生物材料。生物材料影响芯片的适用性、3D 打印的成功率，为器官重构的特殊需求带来突破，如微血管构建、组织基底膜等。除与其他学科相结合外，生物材料学自身在科研及临床上也有广泛应用，如可降解缝合线、药物递送微胶囊、血管或心脏支架、仿生材料骨再生、纳米生物学材料等。因此，发展生物材料对临床应用或疾病治疗有重要意义。

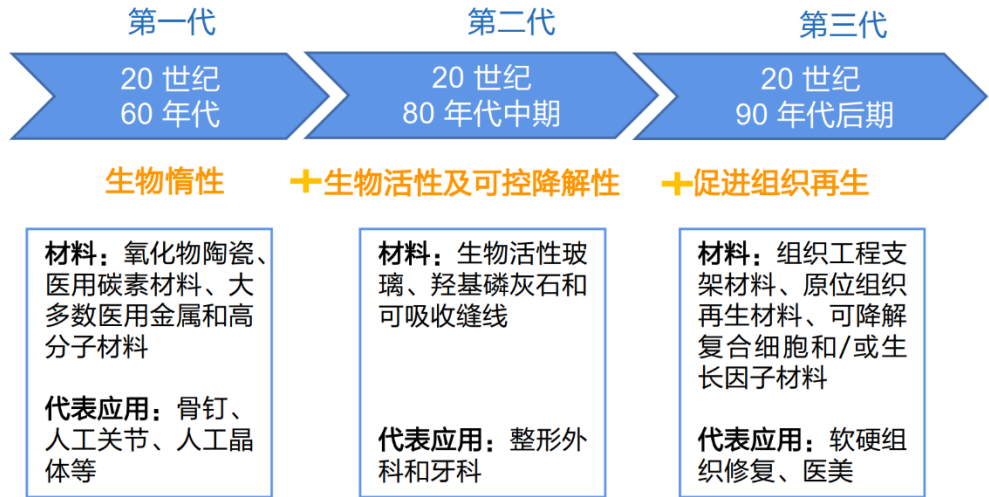


图 3-6 生物材料发展历程

（来源：国海证券研究所）

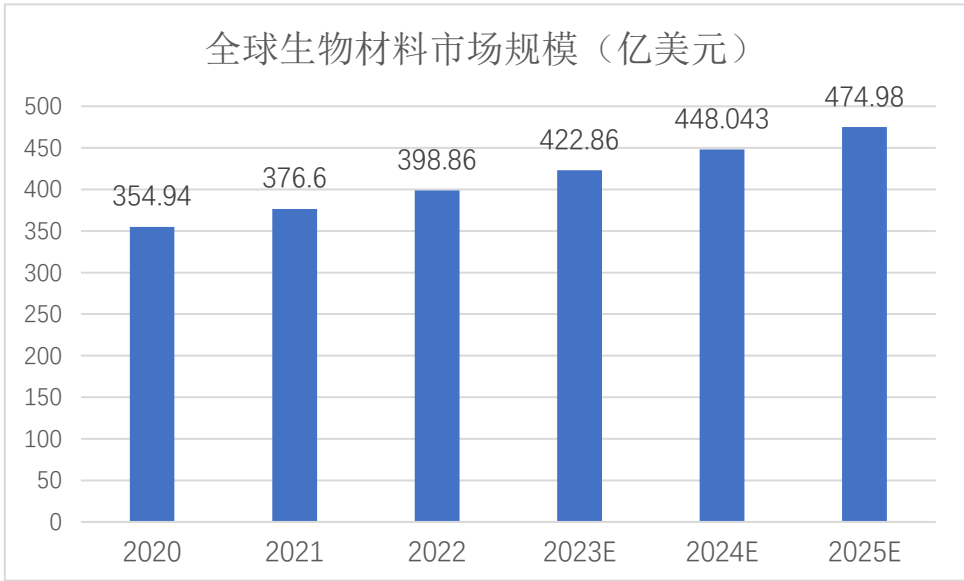


图 3-7 全球生物材料市场规模及规模预测

（来源：国海证券研究所）

3.4.2 面临的关键科学技术挑战

目前生物材料在自身应用领域已得到长足的发展，但在类器官领域或器官重构方面还面临挑战：1）生物材料是否可以较好地和细胞或类器官进行整合，如是否影响类器官或体外器官的生长及功能发挥。2）生物材料是否满足体外重构器官尺寸及精细结构的要求，如目前 3D 打印器官相关的尺寸与实际值仍有较大差距，且不够精细。3）利用生物材料构建仿生血管或微血管的功能是否完整。4）生物材料体外的稳定性问题，如是否降解、结构是否变形等。5）生物材料是否可以附加功能，如生长因子的缓释、可体内移植、延展性、生物传感、生物智能控制等。

3.4.3 研究基础及条件

我国生物材料需求量巨大，推动了国内相关产业的迅速发展。我国也在“十二五”和“十三五”期间将其列为大力发展产业。基于此，我国在多个方向开展了生物材料研究，并取得了良好进展，包括膜生物材料、纳米生物材料、复合支架材料等。同时还发展出相应的研究技术和方法，以推动生物材料科学的不断发展创新。除了完备的技术产业外，我国在前沿技术方面也具有较强的国际竞争力。如我国科学家首次提出“组织诱导性生物材料”，可通过生物材料设计，构建人工干细胞微环境诱导组织再生和修复；中国科学院生物物理研究所仿生合成了新的新型纳米肿瘤诊断试剂，提高了肿瘤检测效率；国家纳米科学中心致力于生物分子指导的功能纳米材料的设计和自组装，在肿瘤纳米药物研究方面受到国际同行广泛关注。

生物材料的原创性研究需要扎实的理论知识、高通量的筛选评价方法、理性的优化思路、严格的质量把控，这对我国的科研及产业工作者提出挑战。另外，生物材料结合类器官在原理发现和原创技术方面仍落后于国际前沿。这些新的需求和挑战，在推动生物材料行业自身发展的同时，也与类器官等交叉学科相融合，为体外器官重构提供新的突破口。

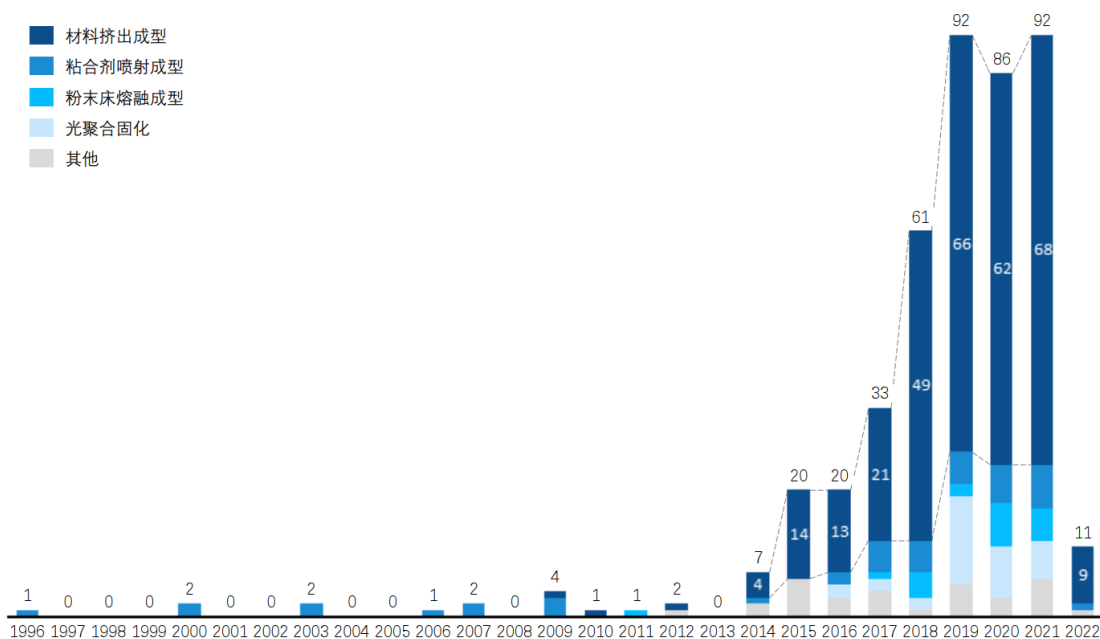


图 3-8 不同类型生物材料在药物 3D 打印领域论文发表情况

（截至 2022 年 3 月 31 日，来源：沙利文分析）

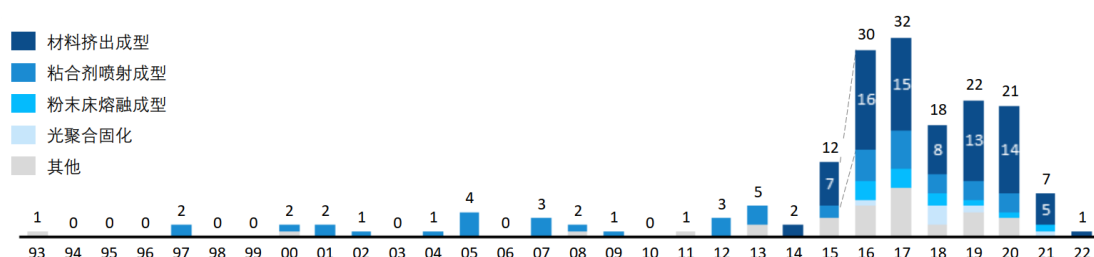


图 3-9 不同类型生物材料在药物 3D 打印领域专利家族数量

（专利申请到公开限期，因此表中 2020-2022 年的数量存在一定的滞后性，统计截至 2022 年 3 月 31 日，来源：沙利文分析）

3.5 类器官与器官移植推动器官修复与再生

3.5.1 重要战略价值介绍

器官功能衰竭是生命安全的重要威胁之一。其中，解决器官功能障碍的有效途径是器官移植。我国器官捐献、移植数量均居世界第二位，但目前器官移植最大的障碍仍是供体短缺。在供体器官数量不足的情况下，利用新发展起来的类器官结合器官移植技术，可部分修复损伤器官的结构及功能。类器官能够实现自体

组织细胞扩增从而用于自体移植，为器官替代策略提供可再生资源，同时也能避免目前移植存在的免疫排斥、严重感染及恶性肿瘤等并发症。目前已有多种类器官被报道用于移植领域，但仅限于移植到小鼠或大鼠等模式动物，可实现体内的生长和维持一定时间的存活。而基于类器官技术进一步完善对应器官的结构和功能，甚至实现体外器官重构，对于器官移植和修复有实质性贡献。因此发展类器官、器官重构以及器官移植技术，对于修复器官功能、替换衰竭器官、挽救患者生命有重要意义。

3.5.2 面临的关键科学技术挑战

类器官在移植领域的应用尚处于研究阶段，距临床实际应用仍有较大差距。其中仍面临较多的困难及挑战：1）面临诸多伦理问题，包括可能给接受移植者带来情绪、人格和行为改变，从而引发伦理障碍等。2）类器官移植难以通过动物模型预测效果，因此目前几乎没有前期临床数据。3）从技术安全性上来说，类器官或体外重构器官移植涉及多项有创性操作或手术，尚缺乏预测人类风险和受益所需的证据。4）移植后的排异反应、辅助药物治疗等方面也缺乏相关经验。5）干细胞不受控制的发育可能带来极大风险。6）不同类型的移植，涉及到不同的技术手段和评价指标，目前还比较缺乏横向比较。

3.5.3 研究基础及条件

类器官相关的器官移植技术目前主要集中在体外动物模型上，我国在肝脏类器官移植、视网膜类器官移植方面已积累部分经验，但离临床安全性应用还有较大距离。器官保存技术的革新促进类器官技术在人体器官移植的应用探索。例如，常温灌注保存技术已实现临床转化，可实现器官在长时间离体条件下维持其生理功能。有研究借助肝脏常温灌注保存系统，将胆道类器官用于修复因胆道损伤而被弃用的人类供肝，并实现胆道的再生和胆汁分泌功能的改善。该研究首次证实了利用实验室中培养的一类器官可以在人体器官上实现移植并发挥作用，开辟了人源类器官移植的新方法，为类器官移植应用于临床奠定了基础。

2022 年，国家药监局正式发布了《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》。类器官技术属于相对复杂的细胞治疗技术，可以参考上述指南进行相关标准化研

究和转化的审批。此外，类器官移植前，需要根据种类进行精细化评价，包括功能稳定性评估以及体外培养条件的标准化认证等，以确保类器官移植前质量的稳定性、安全性和有效性。总而言之，类器官体内移植及临床应用仍处于早期阶段，后续还需要长期的有效性安全性跟踪，以推动相关领域的健康发展。

3.6 从类器官到器官重构总述

3.6.1 研究基础

相较于细胞和组织而言，器官在三维结构和功能方面有重要差别。器官是由多种组织细胞构成的三维系统，在结构上能满足自身生长空间、营养供给、物质交换、功能发挥等所需要的结构。在功能发挥方面，各种器官在特有结构的基础上，进一步分化出执行功能的细胞，各类细胞相互作用，以维持器官的正常功能。总而言之，体外器官重构需要解决结构和功能两方面的问题。

传统的二维细胞系模型，在结构和功能上均难以满足器官修复与再生要求。而动物器官虽然能满足要求，但免疫排斥难以逾越。基于目前的困境，类器官的发展为器官重构带来了新的希望。首先从结构而言，体外培养的类器官具有一定的三维结构，可以部分模拟器官的空间结构。如体外培养的肾类器官，可以诱导分化形成成熟的收集管；体外培养的肝脏类器官，在体外自我搏动的同时，已初步具备心室等结构。这些类器官的技术突破，表明类器官在结构方面，正向对应器官的三维结构迈进。器官功能的发挥依赖于执行功能的细胞，类器官在自我更新的同时能分化出成熟细胞，部分发挥相应器官的功能。如肝类器官具有药物代谢的功能、肠类器官能进行肠腔营养物质的吸收等。这些功能的发挥表明类器官具有器官功能代表性，相较于传统二维模型，在功能发挥方面有了质的突破。

3.6.2 面临的挑战

虽然类器官的发展正朝着器官重构的方向快速前进，但目前仍面临着许多挑战。从三维结构而言：1）类器官微米级或毫米级的整体尺寸远不及真正的器官，限制了体外器官重构的空间需求。2）类器官无法形成器官的精细结构，如肾类器官虽然可以分化形成集成管，但仍然缺乏肾小球、肾小管等结构。3）类器官缺乏血管，直接影响类器官的结构维持、营养供给、物质交互等功能。4）类器官缺乏

某些细胞类型，导致结构不完善，如肠类器官并不具备外侧包裹的肌肉层。5) 类器官不具备器官功能发挥的特殊结构，和真正的器官结构还相差甚远，如肠的管腔、肺的肺泡状结构等。

从功能发挥而言：1) 类器官缺乏如免疫细胞、肌肉细胞、神经细胞等细胞类型，影响功能发挥，如肠类器官目前只有单一的上皮细胞类型，在肠道免疫、蠕动、食物感知等方面还有较大限制。2) 类器官功能较为单一，难以呈现递进式的功能发挥，心脏类器官虽然可以搏动，但却不能实现液体的泵入和泵出。3) 类器官难以和其他组织器官形成功能联动。4) 类器官能否持续稳定的发挥功能也是一大挑战。5) 类器官相关的细胞治疗和功能修复还在起步阶段，稳定的、更仿真的应用模型还需加强研究。

3.6.3 解决方案

尽管从类器官到器官重构仍然面临着许多挑战，但多学科交叉融合、多系统联动，有助于解决这些困难。解决方案包括：1) 材料学、3D 打印技术结合类器官，有利于推动类器官尺寸的改进，如人工器官框架的构建结合体外类器官细胞定植技术重塑器官结构。2) 组织工程学、3D 打印技术结合细胞生物学，推动体外类器官精细结构和功能结构的建造。3) 芯片技术结合多组学技术，构建人工血管解决类器官血管化问题等，同时助力类器官神经化和免疫化的发展。4) 利用遗传工程构建基因编辑类器官，助力特定靶点的疾病研究和遗传病的诊治。5) 考虑多方面细胞组织来源的类器官构建，如肿瘤的胸腹水类器官、结节组织构建的类器官等。

交叉学科也将促进类器官多方面功能的发挥和联动：1) 多种细胞类型和类器官共培养，如免疫细胞或间充质细胞和类器官共培养，提高类器官免疫功能或信号自调节功能，甚至是构建免疫类器官。2) 多种类器官结合芯片技术共培养，进行功能的交互动，如肝类器官、肠类器官共培养体系，建议肝-肠轴系统。3) 材料学、3D 打印、组织工程学结合类器官技术，在构建特色结构的基础上，推动类器官功能的发挥。4) 芯片技术结合类器官培养，提高类器官功能发挥的持续性和稳定性等。5) 在类器官检测方法、高通量应用、人工智能结合等交叉学科方面加强研发和应用。

第4章 类器官与器官重构相关伦理

如前所述，类器官技术的发展开辟了发育生物学研究的新时代，为研究器官发育提供了良好的模型系统，避免了人类样本取材的伦理限制。尽管如此，从类器官到器官重构，尤其是人源类器官，再到最终的器官移植，仍旧面临诸多伦理问题的挑战。

4.1 道德地位与尊严

在胚胎研究中，国际著名的“14 天”准则规定，体外培养的人胚胎不得超过 14 天，主要原因是人胚胎发育至 14 天后会出现神经分化，代表胚胎已经能够感知疼痛，因此继续实验将违反伦理道德。在人脑类器官的构建中，虽然其没有人脑一样复杂的神经网络，但仍含有一定的神经结构，意味着可能出现感知与意识。随着技术的不断发展，以器官重构为目标的类器官技术终将产生具有复杂神经网络与感知能力的人脑，其可能会被赋予一定的道德地位。因此，继续实验将会与传统的伦理道德准则产生冲突。但是，无论是人脑类器官还是未来重构的人脑，毕竟不是真实个体，因此是否承认其道德地位仍有争议。除了人脑类器官，3D 打印器官、基于微流控芯片的多种类器官的联合都将越来越接近真实个体，因此也会存在一定的道德争议。

在类器官和器官重构研究中，研究者将培养的人源类器官移植入动物体内，形成嵌合体动物，进而探究类器官的生理功能。嵌合体动物可能作为人源器官重构的载体，当这些人源器官成熟后，进一步用于器官移植。一旦动物体内生长出人源组织器官，或是将动物体内重构的器官移植回人体，均有可能损害人类尊严。更加科学的看待尊严问题将有助于类器官研究的发展。类器官的最终目标是器官重构和移植，势必会向传统的道德尊严准则提出挑战。因此，应该谨慎科学地看待道德尊严问题，制定更加合理的准则，在尊重道德伦理的同时，不要让道德尊严问题限制科学技术的发展。

4.2 知情同意与隐私保护

类器官样本库中的大部分样本来源于捐献的组织或器官，因此需要保证捐献者的知情同意。要确保捐献者充分了解类器官的本质，并且知晓捐献的材料将用

于类器官培养，还应具体到所涉及的实验类型，以及潜在的应用领域。重要的是，类器官的应用领域在不断快速发展中，如果涉及新的实验类型和领域，应及时更新知情同意书并与捐献者再次签署。此外，在组织器官捐献过程中可能遇到捐献者死亡的情况，其亲属将具备知情同意的权利，但相关法律制度目前尚不完善，必要时应当“一事一议”。

在人源类器官，尤其是人源疾病类器官研究中，往往需要对样本进行测序分析，以确定遗传突变等信息，这将关乎个人隐私问题。这些隐私信息一旦泄露，可能威胁个人、家庭乃至社会利益。尽管匿名捐献可以在一定程度上保护捐献者的隐私，但是捐献者的个体信息对于后续的科学研究的同样重要，例如捐献者的年龄、性别和疾病情况等。为了保护捐献者的隐私，同时保障科学研究的发展，一方面要保证捐献者的知情同意，另一方面要建立规范化信息库，对类器官的所有信息整理归类、专人专管、确保信息不泄露。

4.3 商业化问题

类器官研究的独特价值已经使其开始向商业化过渡，国际上越来越多的企业开始将其商业重点投向类器官领域。类器官的商业化势必会和利益挂钩，如果将来器官重构成为现实，重构的器官是否能够作为商品进行交易，这是一个值得思考和警醒的问题。商品化的类器官或重构器官自然也会存在上述的伦理道德、隐私保护问题。此外，一旦类器官或重构器官的商业化成为现实，其中所涉及的利益分配、风险评估等环节也应得到合理解决。因此，在真正步入商业化阶段之前，就应制定相关法律法规，保障商业化的合理合法，避免出现越界乃至违法行为。

4.4 伦理治理建议

如前所述，我国在“十三五”期间就已开始对类器官领域进行系统布局，并陆续出台一系列政策鼓励支持类器官研究。但在大张旗鼓的研究过程中，要研判类器官和器官重构相关伦理问题，及时制定相关制度，保障研究的顺利进行和人民的根本利益。

首先，确定类器官与器官重构的伦理治理框架。可参考国际干细胞研究学会发布的一系列关于干细胞研究的相关准则。同时，结合类器官与器官重构本身的

特性，多维度制定伦理治理框架。第二，提升公众的认知程度。通过科普讲座、网络自媒体等一系列途径，向公众普及类器官与器官重构相关知识，以此加强公众的伦理原则思想。第三，提前制定相关法律法规与制度政策。在器官重构真正实现之前，提前制定约束政策，保护隐私，有效规避伦理风险。第四，利益分享。类器官与器官重构研究牵涉捐献者、研究者、受试者等，向各类人群毫无保留的分享实验结果与相关利益，有助于保障知情同意权利，避免触及伦理道德底线。

第5章 我国在相关领域的发展思路与政策建议

在“十四五”国家重点研发计划中，“基于类器官的恶性肿瘤疾病模型”为首批启动重点专项任务。其中重点方向在于类器官疾病模型的建立。类器官可以模拟体内真实器官的三维结构和功能，其在阐明疾病的发展、稳态和发病机制方面更具优势，为精准医疗提供了全新的研究方法和治疗手段，有着广阔的应用前景。而在类器官领域发展过程中，相关能力队伍建设、制度设立、法规完善等方面需要进一步优化，从而推动类器官创新技术的发展，避免形成“卡脖子”问题，推进技术产业转化，应对国际竞争，最终使类器官能更好的服务于人民身体健康需求，为实现《健康中国 2030》战略规划打下坚实基础。

5.1 能力建设

在类器官前沿及交叉领域，相关技术壁垒直接限制了类器官的发展。提高类器官科学研究及临床应用能力，将直接推动该领域发展。相关建议包括：1）增强多细胞谱系复杂类器官构建，鼓励多学科交叉融合，构建具有成熟功能的类器官。2）聚焦构建组织结构和功能高度仿真的复杂类器官体，如血管系统、免疫微环境的引入等。3）完善交叉学科建设，尽早建立相关学科体系，加强类器官技术应用推广。如推动类器官在疾病研究、新药研发、移植治疗等方向的转化应用。4）鼓励增强细胞治疗临床前和临床实验，利用成熟的类器官移植至体内修复相关器官，并进一步优化相关方案。5）推动解决类器官现有的技术难题，支持开展原创性工作，充分挖掘其科研潜力。包括推动人类器官血管化、神经化、多功能区分化及组装、在体移植及嵌合构建等技术的发展。6）围绕复杂类器官相关技术领域的发展特点，针对干细胞技术、器官再生、器官芯片、3D 打印技术，加大科技支持力度，同时加大相关基础研究与再生医学转化等领域的经费投入，建立专项基金，推动领域的人才培养体系与研究平台建设。7）制定阶段性的更易实现的目标，执行“一步一计划，层层递进”的模式推动类器官的发展。

5.2 队伍建设

在类器官技术飞速发展的同时，组织取样、类器官体系建立、类器官培养、类器官库建库、类器官应用、过程管理监察等团队建设非常重要，直接关系到类

器官领域的健康快速发展。相关建议包括：1) 建议由训练有素的初级科学家和临床医生组成梯队，以确保高质量的标本采集、类器官和动物实验的贯穿执行。2) 对于特殊样本，包括肿瘤样本或罕见病例，建议由相关背景的临床医生和科研人员组成团队，紧密合作以确保临床样本的充分利用。3) 筛选和鉴定能促进类器官生长的实验条件，并最终建立标准化、具有重复性的实验程序。4) 基于科技部与基金委的重点研发项目、国内优势团队和平台，从源头发展类器官或器官修复再生各子方向的创新团队，创新人才及人才储备，完善人才梯队建设。5) 加强类器官研究复合型人才队伍和相关平台建设。类器官研究涉及的学科交叉性强，关键技术开发有一定壁垒。建议通过政策引导和项目，加强复合型人才队伍建设。通过医院与科研院所等研究机构合作，促进类器官基础和转化研究。6) 加强人才储备建设，建议在一级/二级学科中设立类器官方向。7) 加强类器官生产及应用过程中的伦理监管及法律监管团队建设，确保类器官的安全规范使用。

5.3 平台建设

随着类器官技术的发展，类器官必将成为生命领域重要的战略资源。因此，建立相关平台进行资源整合，合理规划布局，统筹管理显得尤为重要。相关建议包括：1) 整合临床资源，联合多中心建立规范、系统、完善的类器官生物样本库，实现资源共享，构建临床样本类器官库。2) 建立类器官库相关的生物资源库，包括信息数据库、对应的血样库、病理库等。3) 完善类器官平台建设，包括规范化的设施设备建设、人员资格培训等。4) 建立健全类器官平台规章制度的建设，包括使用规范、进库出库要求限制、保密制度、安全制度等。5) 类器官平台作为国家战略资源，由政府部门对类器官平台进行统筹，规范管理模式，必要时联合医院、科研单位、高校、企业等单位进行共同建设和应用推广。

5.4 制度建设

随着类器官领域的发展，相关制度也应尽快推动：1) 制定应用质量控制标准，推动类器官在再生医学、疾病模拟和药物开发方面的应用。2) 制定相关制度，以规范类器官的研究和应用场景。3) 根据风险同等管理原则，把自体细胞来源的类器官移植技术参照自体细胞组织工程技术和自体组织器官移植技术来管理，促进

我国类器官临床移植的经验积累和研究发展。4) 鼓励免疫原性较低的种子细胞及其产生的类器官进行临床实验, 探索异体移植的规律。5) 积极推动依托创新技术试点开展类器官研究, 增加伴随诊断转化模式, 促进类器官临床转化应用。6) 食品药品监管部门制定政策支持类器官研究, 出台鼓励应用创新模型的指导原则。7) 在体外进行类器官重构与功能重塑面临很多难点挑战, 建议通过顶层设计, 设立国家科技项目加大支持该方向研究, 鼓励多学科交叉协作, 促进重大成果产出。8) 制定类器官相关的专项项目和基金, 以此加强类器官领域的投入和研发, 推动突破性进展的实现。

5.5 法规建设

在完善类器官领域相关制度制定的同时, 也应健全相应法律法规, 以维护各方权益: 1) 国家药品监督管理局发布的三个与基因治疗、细胞治疗相关的指导原则, 首次将类器官列入《基因修饰细胞治疗产品非临床研究评价技术指导原则》的验证指南当中。后续应推动相关法律法规文件的效益, 确保相关规定的严格执行。2) 循序渐进启动终末期患者的快速尸检计划, 为后续科学及临床研究工作提供可持续的临床标本资源。3) 推进医研结合, 大力科普有关转移性肿瘤标本捐献对于科研发展的重要性, 或尝试实施全国性的组织器官捐献计划, 同时建议良好的组织器官采集协调工作和标准的操作指南, 并建立相应法规进行规范。4) 由于类器官培养条件复杂, 影响因素多, 对于研究结果评估带来很多不确定性。建议制定类器官的标准化和伦理政策规范, 形成合理的资源共享机制, 加强类器官临床研究的监管规范。5) 制定完善的人类遗传资源保护及应用的相关法律法规, 规范再生医学伦理法规限制。

5.6 其他方面

类器官及器官重构领域的发展, 也需要其他方面的支持, 包括: 1) 针对干细胞技术、器官再生等前沿领域, 制定具有高度开放性的伦理和管理方法, 鼓励大胆探索, 鼓励新技术、新方法在再生和重大疾病临床治疗中的探索性应用。2) 完善类器官相关研究及产业的配套设施, 加大产业扶持力度。提前布局, 完善产业链各环节, 打破各环节间的行业壁垒, 促进类器官从科研应用向现实应用的价值

转化。3) 建议加大对类器官领域项目的资金支持力度，设立专项资助资金，建立领域相关项目随申随审制度，对优秀的项目及时予以资助。4) 加强推动监管与科研协同的开放式临床实验，对有望能够取得临床应用的研究成果，建立临床试验快速审批绿色通道，促进成果转化应用。5) 加强对类器官与器官重构等方面基础知识的推广科普，增强人们对新技术及应用的认识。