

# 生物制造革命：3D 打印类器官与器官芯片

## 第 1 部分：摘要与问题概述

### 1.1 临床前研究的危机

现代药物的研发过程面临着一场深刻的危机，其核心表现为高昂的成本与极高的失败率。据统计，约有 90% 的候选药物在进入临床试验阶段后最终失败，这一惊人的数字揭示了当前临床前模型在预测人体反应方面的严重不足<sup>1</sup>。这一“转化鸿沟”不仅导致了巨大的经济损失，更延缓了创新疗法惠及患者的进程，构成了推动颠覆性技术创新的强大经济与人道主义动力。传统的临床前研究主要依赖于二维（2D）细胞培养和动物模型，然而这些模型在模拟复杂的人体生理病理环境方面存在根本性缺陷，从而导致了预测失准。

### 1.2 微生理系统（MPS）的兴起

为应对临床前研究的挑战，微生理系统（Microphysiological Systems, MPS）应运而生，其中，类器官（Organoids）和器官芯片（Organs-on-Chips, OoC）已成为最具潜力的“新方法学”（New Approach Methodologies, NAMs），旨在弥合实验室研究与临床应用之间的转化鸿沟。类器官是通过干细胞的体外三维（3D）培养，利用其自组织能力

形成的、能够模拟真实器官部分结构与功能的微型器官模型<sup>3</sup>。它们在复现人体发育和疾病过程方面展现了前所未有的生物学保真度。与此同时，器官芯片是一种集成了微流控技术的生物芯片，它能够在体外构建动态的、可控的细胞微环境，模拟器官的生理功能，如机械力刺激和流体灌注<sup>5</sup>。

### 1.3 3D 生物打印：关键的基石技术

尽管类器官和器官芯片各自具有独特优势，但其制备过程往往依赖于手动的、低通量的技术，这限制了其标准化和规模化应用。3D 生物打印技术正是在这一背景下，作为一项关键的赋能技术脱颖而出。它将增材制造的理念引入生物制造领域，利用含有活细胞的“生物墨水”，以逐层打印的方式精确构建复杂的 3D 生物结构<sup>6</sup>。3D 生物打印并非一个孤立的解决方案，而是将自动化、高精度和可扩展性引入 MPS 制造过程的核心工具，它使得将手工制作、一致性差的类器官和器官芯片，转变为可重复、工程化生产的标准化模型成为可能。

### 1.4 核心发现综述

本报告的综合分析揭示了以下核心结论：

- **技术融合驱动范式变革**：3D 生物打印、类器官生物学与器官芯片微流控技术的融合，正在推动临床前研究从依赖传统模型向更加精准、更具预测性的人体相关模型转变。
- **核心技术瓶颈**：尽管前景广阔，但该领域的发展仍受限于四大核心技术瓶颈：**血管化**（Vascularization）、**功能成熟**（Functional Maturation）、**生物墨水开发**（Bioink Development）以及**标准化**（Standardization）。这些瓶颈是限制技术广泛应用的

主要速率决定步骤<sup>11</sup>。

- **监管环境日趋利好**：以美国食品药品监督管理局（FDA）和欧洲药品管理局（EMA）为代表的全球主要监管机构，正在积极为 **NAMs** 建立认证和审评路径，这极大地降低了相关技术的商业化风险，为产业发展提供了明确的政策支持<sup>13</sup>。
- **全球产业化格局**：该领域的商业生态系统充满活力，已形成以北美和欧洲企业为领导者，同时以中国为代表、在国家战略支持下迅速崛起的全球竞争格局<sup>16</sup>。
- **人工智能的协同进化**：人工智能（AI）技术，特别是机器学习，已成为与 **MPS** 协同发展的必要工具。其在处理高通量数据、优化设计和预测分析方面的能力，对于解锁下一代“人体芯片”（**Human-on-a-Chip**）系统的全部潜力至关重要<sup>19</sup>。

从更深层次看，这一领域并非单一技术创新，而是一个“平台的平台”。其成功依赖于对三个不同但协同作用领域的深度整合：类器官生物学（源于干细胞的自组织能力）<sup>3</sup>、微流控/生物微机电系统（器官芯片的工程基础）<sup>5</sup>，以及增材制造（**3D** 生物打印的实现手段）<sup>20</sup>。真正的技术壁垒在于将这三者无缝融合。**3D** 生物打印为类器官提供了传统培养方式所缺乏的精确结构控制和细胞空间排布；类器官则为工程化的芯片系统注入了难以通过自上而下方式构建的复杂生物学功能；而器官芯片平台则为静态培养的类器官提供了模拟体内的动态灌注和机械力刺激。这意味着，未来成功的商业实体将不仅仅是某一领域的专家，而必须具备整合这三大领域能力的“全栈式”平台技术，正如 **Aspect Biosystems** 等公司的发展路径所展示的那样<sup>21</sup>。

此外，该技术的核心价值主张已超越简单地替代动物实验。虽然减少动物实验是其重要的伦理驱动力<sup>15</sup>，但更深远的价值在于它使过去无法实现的研究成为可能。例如，利用患者来源的诱导多能干细胞（**iPSCs**）构建个性化的疾病模型，从而在用药前预测个体疗效<sup>23</sup>，或通过连接多个器官芯片构建“人体芯片”来研究药物的全身毒性及器官间的相互作用<sup>26</sup>。这种转变将技术的价值定位从“替代”提升到了“创造”新的科学能力的层面，预示着更为广阔的长期市场潜力。

## 第 2 部分：体外革命：研究背景与临床需求

### 2.1 培养皿与实验笼的局限：解构临床前研究的失败根源

长久以来，药物研发的临床前阶段严重依赖于 2D 细胞培养和动物模型。然而，这两种传统方法在模拟人体复杂生理系统方面存在的根本性缺陷，是导致后期临床试验高失败率的主要原因。

#### 2.1.1 二维细胞培养的平面世界

传统的 2D 细胞培养，即在平坦的培养皿表面培养细胞，虽然操作简单、成本低廉，但其构建的模型与真实人体组织相去甚远。首先，它完全忽略了组织的三维空间结构，导致细胞形态、极性和分裂方式发生改变<sup>29</sup>。其次，2D 培养环境无法模拟体内细胞所处的复杂微环境，缺乏细胞与细胞、细胞与细胞外基质（ECM）之间的关键相互作用<sup>30</sup>。此外，培养基中营养物质和氧气的无限供应，也无法再现体内组织中存在的生理性梯度（如氧气、营养物和代谢物梯度）<sup>29</sup>。这些因素共同导致了 2D 培养细胞的基因表达、信号通路和药物反应性与体内细胞产生显著差异，使其作为药物筛选模型的预测价值大打折扣<sup>29</sup>。

#### 2.1.2 动物模型的跨物种鸿沟

动物模型，尤其是啮齿类动物，在一定程度上提供了系统性的生理环境，是历史上监管机构要求的必要环节。然而，物种间的遗传和生理差异构成了难以逾越的“转化鸿沟”<sup>1</sup>。许

多在动物模型上表现出良好疗效和安全性的药物，在人体临床试验中却表现出无效甚至毒性。这一问题在生物制剂（如单克隆抗体）的研发中尤为突出，因为这些高度人源化的药物在动物体内可能仅表现出微弱的免疫原性，无法准确预测其在人体内的免疫反应<sup>1</sup>。动物实验不仅成本高昂、周期漫长，还面临着日益增长的伦理争议。高达 90% 的临床试验失败率，沉重地打击了药物研发的效率和经济性，凸显了开发更具人体相关性替代模型的迫切性<sup>1</sup>。

## 2.2 3D 微生理系统（MPS）的崛起

为了克服传统模型的局限性，3D 微生理系统应运而生，它标志着体外研究从“静态快照”向“动态系统”的根本性转变。传统 2D 培养提供的是一个静态、均质的环境<sup>29</sup>，而动物模型虽是系统性的，但在机制探究上如同一个“黑箱”，且存在物种差异<sup>1</sup>。类器官技术提升了生物学复杂性，但其常规培养方式（如基质胶圆顶）多为静态，限制了营养物质交换和长期存活<sup>4</sup>。器官芯片则引入了至关重要的“动态”元素——灌注、机械应力和可控梯度<sup>5</sup>。这一转变的逻辑推论是，最具价值的数据将来源于不仅是三维的，更是四维的（3D 空间 + 时间/动态）模型。这解释了为何当前的研究热点是将类器官整合到器官芯片平台中，以期融合两者的优势：即生物学的自组织能力与工程化的动态环境控制<sup>3</sup>。

### 2.2.1 类器官：自组织的力量

类器官被定义为源自干细胞（包括胚胎干细胞、成体干细胞或诱导多能干细胞）或患者组织的三维多细胞结构，它们能够在体外通过细胞自组织过程，重现其来源器官的关键结构和功能特征<sup>3</sup>。类器官的巨大优势在于其高度的生物学保真度，能够模拟人体发育过程和疾病的发生发展<sup>3</sup>。例如，利用癌症患者的肿瘤组织建立的患者来源肿瘤类器官

（Patient-Derived Organoids, PDOs），可以构建个性化的肿瘤模型库，用于高通量药

物筛选和精准治疗策略的开发，为实现个体化肿瘤治疗提供了强有力的工具<sup>3</sup>。

## 2.2.2 器官芯片：微环境的工程化再造

器官芯片是一种微流控生物芯片，它通过微加工技术在芯片上构建出模拟人体器官动态化学和物理微环境的系统<sup>5</sup>。其核心特征包括：通过微通道实现可控的流体灌注，以模拟血液流动，为细胞提供持续的营养供应和代谢废物清除；施加机械力，如模拟肺部呼吸的周期性拉伸或肠道蠕动的剪切力；以及构建组织界面，如肺泡-毛细血管屏障或血脑屏障<sup>7</sup>。通过对微环境的精确工程化控制，器官芯片能够使细胞在更接近体内的条件下进行培养，从而更准确地反映人体对药物或疾病的反应。

## 2.3 临床与商业价值主张：超越更优数据

3D 微生理系统的价值远不止于提供比传统模型更准确的数据，它正在重塑药物研发和临床实践的范式。

### 2.3.1 药物发现与开发

在药物研发管线中，MPS 的核心价值在于“降低风险”。通过在研发早期阶段提供更具预测性的人体功效和毒性数据，制药公司能够更早地识别并淘汰那些无效或有毒的候选药物，即实现“早失败、低成本失败”（fail fast and fail cheap），从而避免投入巨大的资源进行昂贵的后期临床试验<sup>26</sup>。这一价值主张是驱动制药行业采纳该技术的核心商业动力

<sup>37</sup>。

### 2.3.2 个性化医疗

MPS 最具革命性的潜力在于个性化医疗。通过使用患者自身的细胞（特别是 iPSCs）来构建个性化的类器官或器官芯片模型，医生可以在体外测试不同药物在该患者“虚拟器官”上的反应，预测个体化的药物疗效和毒副作用<sup>23</sup>。这使得为每位患者量身定制治疗方案成为可能，以期达到最佳疗效和最小副作用，是精准医疗的终极体现。

### 2.3.3 疾病建模

对于许多人类特有或难以在动物身上复制的复杂疾病，如代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎（MASH）或某些神经退行性疾病，MPS 提供了前所未有的研究平台<sup>5</sup>。研究人员可以在高度相关的体外人体模型中，深入探究疾病的病理生理机制，为开发新的治疗靶点和干预措施提供坚实的科学基础。

这种技术进步也带来了新的伦理考量。最初，支持器官芯片和类器官的伦理依据是减少动物实验（即 3R 原则：替代、减少、优化）<sup>40</sup>。然而，随着模型日益复杂和个性化，一个新的伦理问题浮出水面：如果一个高预测性的个性化模型（如“患者芯片”）显示，标准治疗方案对特定个体无效或有毒，那么继续对该患者施以标准治疗是否符合伦理？这项技术的发展可能会将伦理的重心从“证明使用动物的合理性”转变为“证明在有条件的情况下不使用个性化体外模型的合理性”，这对未来的临床实践和患者知情同意提出了深刻的挑战。

---

## 第 3 部分：建筑师的工具箱：作为赋能技术的 3D 生物打印

3D 生物打印技术的发展，标志着生物制造从传统的手工技艺向现代化的工程学科演进。它并非孤立存在，而是作为一项关键的赋能技术，为类器官和器官芯片的制造带来了前所未有的精度、可重复性和可扩展性。

### 3.1 从快速原型到生物制造

3D 打印，或称增材制造，最初是工业领域的快速原型技术。3D 生物打印则将其核心原理应用于生命科学领域，它使用包含活细胞、生物材料和生物活性分子的“生物墨水”（Bioink），根据计算机辅助设计（CAD）的数字模型，通过逐层堆积的方式，精确构建具有复杂三维结构的生物组织<sup>9</sup>。这一过程实现了从数字蓝图到活体结构的功能性转化，为工程化构建仿生组织和器官提供了强大的工具。

### 3.2 核心生物打印技术：比较分析

目前，主流的 3D 生物打印技术主要包括以下几种，它们在分辨率、打印速度、细胞存活率和材料兼容性等方面各有优劣。

- **挤出式生物打印（Extrusion-based Bioprinting）**：这是目前应用最广泛的技术。其工作原理是通过气动或机械（活塞/螺杆）压力，将高粘度的生物墨水从微型喷头中连续挤出，形成纤维条，并逐层堆积成三维结构。该技术材料兼容性广，可打印高细胞密度和高粘度的生物墨水，但其打印分辨率相对较低，且挤出过程中的剪切力可能对细胞造成损伤，影响细胞存活率<sup>6</sup>。
- **喷墨式生物打印（Inkjet-based Bioprinting）**：这是一种非接触式打印技术，通过热气泡或压电致动器产生压力脉冲，将低粘度的生物墨水以微小液滴的形式喷射到基板上。喷墨式打印速度快、成本低、分辨率较高，但其适用材料仅限于低粘度生物墨

水，且打印过程中产生的热应力和机械应力也可能损害细胞<sup>6</sup>。

- **光固化生物打印 (Light-assisted Bioprinting / Vat Photopolymerization)**：该技术主要包括立体光刻 (SLA) 和数字光处理 (DLP)。其原理是利用特定波长的光（如紫外光）选择性地照射含有光敏剂的生物墨水，使其发生交联固化，从而逐层构建三维结构。光固化打印具有极高的打印速度和分辨率，能够制造非常精细复杂的结构。然而，其主要挑战在于可用的生物相容性光敏生物墨水种类有限，且打印过程中使用的光照可能对细胞产生光毒性<sup>6</sup>。
- **激光辅助生物打印 (Laser-assisted Bioprinting, LAB)**：这是一种无喷嘴的打印技术。它利用聚焦的激光脉冲照射涂有生物墨水的能量吸收层，产生的冲击波将一个微小的生物墨水液滴“推”向接收基板。LAB 技术具有非常高的分辨率和细胞存活率，且避免了喷嘴堵塞的问题。但其设备复杂、成本高昂，限制了其广泛应用<sup>44</sup>。

对这些技术的深入分析揭示了一个核心趋势：不存在单一的“最佳”技术，而是形成了一个多样化的工具箱。技术的选择完全由其应用场景和所要解决的生物学问题驱动。例如，若目标是构建大尺寸、具备高机械强度的骨组织工程支架，那么能够处理高粘度材料的挤出式打印是理想选择<sup>6</sup>。若目标是精确排布单个神经元以研究神经网络的形成，则需要高分辨率的激光辅助或喷墨式打印<sup>44</sup>。而若要制造具有复杂微观结构（如肝小叶或肾小管）的可灌注器官芯片，高分辨率的光固化技术（如 DLP）则显示出越来越大的优势<sup>45</sup>。这种以应用为导向的技术选择，体现了该领域从技术驱动向问题驱动的成熟转变。

| 技术类型 | 工作原理         | 典型分辨率                 | 细胞存活率 | 打印速度 | 适用材料粘度 | 主要优势         | 主要局限性        | 在 OoC/类器官中的主要应用 |
|------|--------------|-----------------------|-------|------|--------|--------------|--------------|-----------------|
| 挤出式  | 通过气动或机械力将生物墨 | 100-600 $\mu\text{m}$ | 中-高   | 中等   | 高      | 材料范围广、可打印高细胞 | 分辨率较低、剪切力可能损 | 构建大型组织支架、打印高    |



|               |                  |                      |     |     |     |                   |                       |                         |
|---------------|------------------|----------------------|-----|-----|-----|-------------------|-----------------------|-------------------------|
|               | 水从喷头连续挤出         |                      |     |     |     | 密度、结构支撑性好         | 伤细胞                   | 粘度<br>ECM<br>模拟物        |
| 喷墨式           | 通过热或压电驱动喷射生物墨水液滴 | 20-100 $\mu\text{m}$ | 高   | 高   | 低   | 成本低、速度快、对细胞损伤小    | 仅限低粘度墨水、易堵塞、垂直结构保真度差  | 高通量细胞点样、打印薄层细胞结构        |
| 光固化 (SLA/DLP) | 利用光选择性交联光敏生物墨水   | 10-100 $\mu\text{m}$ | 中-低 | 非常高 | 低-中 | 分辨率极高、速度快、可构建复杂结构 | 生物墨水选择有限、光毒性风险、穿透深度有限 | 制造具有精细微通道的器官芯片、构建复杂组织结构 |
| 激光辅助 (LAB)    | 激光脉冲驱动生物墨水液滴转移   | 1-50 $\mu\text{m}$   | 非常高 | 低   | 低-中 | 分辨率最高、无喷嘴、细胞存活率高  | 设备昂贵、过程复杂、通量低         | 单细胞精度打印、研究细胞间相互作用       |

数据来源:<sup>6</sup>

### 3.3 生物墨水的关键作用：不止于墨

生物墨水是 3D 生物打印的核心，其性能直接决定了打印结构的功能性和生物相容性<sup>20</sup>。理想的生物墨水需要满足两个看似矛盾的要求：一是优异的“可打印性”，如合适的流变性

(如剪切致稀)、快速的交联固化能力, 以保证打印过程的精确和结构保真; 二是良好的“生物学性能”, 如高度的生物相容性、能够模拟天然 ECM 的结构和功能、可控的降解速率以及支持细胞存活、增殖和分化的能力<sup>12</sup>。这一“可打印性悖论”是生物墨水开发中的核心挑战。

- **天然高分子生物墨水**: 这类材料源自生物体, 如明胶 (特别是甲基丙烯酰化明胶, GelMA)、海藻酸盐、胶原蛋白和透明质酸。它们具有优异的生物相容性和生物活性, 能够为细胞提供天然的生长环境。但其缺点是机械性能通常较差, 且存在批次间差异, 难以标准化<sup>9</sup>。
- **合成高分子生物墨水**: 如聚乙二醇 (PEG) 及其衍生物、普朗尼克 (Pluronic) 等。这类材料的物理化学性质易于调控, 机械性能好, 批次稳定。但它们本身通常缺乏生物活性, 需要通过化学方法修饰细胞粘附肽 (如 RGD 序列) 来增强细胞亲和力<sup>45</sup>。
- **脱细胞外基质 (dECM) 生物墨水**: 将天然组织通过物理、化学或酶法去除细胞成分后, 保留下来的 ECM 可作为生物墨水的组成部分。dECM 生物墨水能够提供组织特异性的生物化学信号和微观结构, 是构建高度仿生组织模型的理想选择, 但其来源、制备和质控过程相对复杂<sup>45</sup>。

一个更具前瞻性的概念是“原位生物打印” (in situ bioprinting), 它代表了生物制造领域的潜在范式飞跃。大多数生物打印是在体外 (ex vivo) 制造植入物。而原位生物打印则是在手术过程中, 使用便携式生物打印设备将细胞和生物材料直接打印到患者的创伤或缺损部位<sup>41</sup>。这一概念从根本上解决了当前生物制造面临的几个重大挑战: 它无需复杂的生物反应器进行体外熟化, 能够直接利用宿主自身的血管系统和生长信号, 并确保打印的组织与缺损部位完美匹配。尽管在技术上仍处于起步阶段, 面临着无菌操作、实时成像反馈、体内固化生物墨水化学等巨大挑战, 但它描绘了个性化再生医学的终极图景, 模糊了制造设备与手术工具之间的界限。

---

## 第 4 部分: 前沿进展与重大挑战

#### 4.1 当前应用：打印功能性组织模型

3D 生物打印技术已经超越了简单的概念验证，进入了构建功能性体外组织模型的阶段。这些模型在药物筛选、疾病研究和个性化医疗领域展现出巨大的应用潜力。

- **肝脏芯片 (Liver-on-a-Chip)**：肝脏是药物代谢和毒性评估的关键器官，药物性肝损伤 (DILI) 是导致药物研发失败和上市后撤回的主要原因之一。研究人员利用 3D 生物打印技术，将肝细胞球或肝细胞与支持细胞（如星状细胞、库普弗细胞）共同打印到微流控芯片中，构建能够长期维持高代谢活性的体外肝脏模型<sup>6</sup>。这些模型能够模拟肝脏的复杂细胞组成和血流灌注，为药物的肝毒性筛选提供了比传统 2D 培养更准确的平台。使用脱细胞肝脏基质 (dECM) 作为生物墨水成分，可以进一步增强肝细胞的功能和表型维持<sup>45</sup>。
- **肺脏芯片 (Lung-on-a-Chip)**：为了研究呼吸系统疾病（如慢性阻塞性肺病、哮喘、病毒感染）和吸入性颗粒物（如纳米材料）的毒性，科学家们开发了肺脏芯片。通过多孔膜两侧分别打印肺泡上皮细胞和血管内皮细胞，可以构建模拟肺泡-毛细血管屏障 (air-liquid interface, ALI) 的模型<sup>51</sup>。一些先进的设计还集成了可拉伸的柔性基底，通过施加周期性的机械拉伸来模拟呼吸运动，从而更真实地再现肺部的生理和病理过程<sup>52</sup>。
- **心脏芯片 (Heart-on-a-Chip)**：心脏毒性是药物研发中另一个需要重点关注的问题。3D 生物打印技术能够制造出具有定向排列的心肌细胞组织，这些组织能够表现出同步的、自发的搏动行为<sup>55</sup>。通过将心肌细胞、成纤维细胞和内皮细胞共同打印，可以构建出模拟心肌组织的微环境。为了更好地模拟心脏的电生理特性，研究人员还在开发导电性生物墨水，例如掺杂石墨烯或导电聚合物的墨水，用于构建功能更完善的肝脏芯片，以进行心律失常研究和药物心脏毒性评估<sup>47</sup>。

- **肿瘤芯片 (Tumor-on-a-Chip)**：癌症的异质性是导致治疗失败的主要原因之一。

肿瘤芯片旨在体外重建复杂的肿瘤微环境 (TME)，以进行更精准的抗癌药物筛选和个性化治疗方案的制定。通过 3D 生物打印，可以将肿瘤细胞与基质细胞（如成纤维细胞）、免疫细胞和血管内皮细胞以特定的空间结构共培养，模拟肿瘤的生长、侵袭、血管生成和转移过程<sup>44</sup>。这些高度仿生的模型为研究肿瘤生物学和开发新的治疗策略提供了强大的平台。

| 器官模型 | 使用的细胞类型                           | 采用的生物打印技术           | 生物墨水成分                                  | 关键发现/应用                               | 参考文献          |
|------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|---------------|
| 肝脏芯片 | 肝细胞 (HepaRG, HepG2), 肝星状细胞, 库普弗细胞 | 挤出式, 立体光刻 (SLA/DLP) | GelMA, 海藻酸盐, 胶原蛋白, 脱细胞肝基质 (dECM)        | 模拟药物性肝损伤 (DILI), 评估药物代谢和肝毒性, 维持长期肝功能。 | <sup>6</sup>  |
| 肺脏芯片 | 肺泡上皮细胞, 血管内皮细胞, 成纤维细胞             | 挤出式, 喷墨式            | 明胶, 藻酸盐, Matrigel                       | 构建肺泡-毛细血管屏障, 模拟呼吸运动, 研究病毒感染和纳米颗粒毒性。   | <sup>51</sup> |
| 心脏芯片 | 心肌细胞, 心脏成纤维细胞, 内皮细胞               | 挤出式, 光固化 (DLP)      | GelMA, 藻酸盐甲基丙烯酸酯 (AlgMA), 还原氧化石墨烯 (rGO) | 构建具有同步搏动功能的心肌组织, 用于心脏毒性测试和心律失常研究。     | <sup>47</sup> |
| 肿瘤芯片 | 肿瘤细胞 (如胶质母细胞瘤, 乳腺癌), 成纤维细胞,       | 挤出式, 喷墨式, 同轴打印      | 硅胶, bdECM, 藻酸盐                          | 模拟肿瘤微环境、血管生成、侵袭和转移, 用于个性              | <sup>44</sup> |

|  |      |  |  |          |  |
|--|------|--|--|----------|--|
|  | 内皮细胞 |  |  | 化抗癌药物筛选。 |  |
|--|------|--|--|----------|--|

## 4.2 生物制造的四重困境：核心技术瓶颈

尽管 3D 生物打印技术取得了显著进展，但要实现功能完备、可用于临床的组织和器官，仍面临四大相互关联的重大挑战。这些挑战并非孤立存在，而是形成了一个复杂的“囚徒困境”，即任何一个领域的停滞都会限制其他领域的突破。

### 4.2.1 血管化：生命的补给线

这是当前生物制造领域公认的最大挑战。当打印的组织结构尺寸超过几百微米时，细胞无法仅通过扩散作用获取足够的氧气和营养，同时代谢废物也难以排出，导致结构核心区域发生坏死<sup>11</sup>。因此，构建一个功能性的血管网络，作为生命的“补给线”，是制造大尺寸、有功能组织的前提。目前的策略主要包括：

**牺牲模板法**，即打印一种临时性的、可移除的墨水（如普朗尼克或明胶）形成通道网络，待周围的生物墨水固化后，再将牺牲墨水移除，留下中空的管道结构，随后可在管道内壁种上内皮细胞形成仿生血管<sup>10</sup>；以及

**自组装机法**，即在生物墨水中直接混合血管内皮细胞，利用其自组织能力形成毛细血管网络<sup>64</sup>。然而，这些方法在构建跨越多尺度（从大血管到毛细血管）的复杂分级血管网络方面仍面临巨大挑战。

#### 4.2.2 功能成熟：从结构到功能的跨越

即便成功构建了组织结构，3D 生物打印的组织通常也处于不成熟的状态，其表型和功能更接近于胎儿或新生儿组织，而非功能完备的成人组织<sup>65</sup>。例如，打印的肝脏组织可能代谢酶活性不足，打印的心肌组织收缩力较弱。实现组织的功能成熟对于模型的预测准确性至关重要。这不仅需要长期的体外培养，还需要在生物反应器中施加复杂的生物化学信号（如生长因子梯度）和生物物理刺激（如机械拉伸、电流刺激），以引导组织向成熟状态发展<sup>66</sup>。

#### 4.2.3 尺度与复杂性：宏观与微观的统一

真实器官具有跨越多个数量级的复杂结构，从宏观的器官形态到微观的细胞排列和毛细血管网络。当前的生物打印技术面临着一个固有的矛盾：高分辨率的打印技术（如激光辅助打印）速度慢，难以构建宏观尺寸的结构；而能够快速构建大型结构的技术（如挤出式打印）分辨率又不足以再现精细的微观结构<sup>12</sup>。如何在一次打印中同时实现宏观尺度和微观精度的统一，是生物制造领域一个悬而未决的难题。

#### 4.2.4 标准化与可重复性：从艺术到科学的转变

目前，3D 生物打印领域在很大程度上仍处于“手工作坊”阶段，缺乏统一的行业标准<sup>13</sup>。生物墨水的配方、打印参数的设置、细胞来源和处理方式、以及功能评估的指标在不同实验室之间差异巨大，这导致研究结果难以横向比较和重复<sup>2</sup>。这种研究的“特设性”（ad hoc）是阻碍技术从实验室走向工业化生产和临床应用，特别是获得监管机构批准的主要障碍。

这些瓶颈之间存在着深刻的内在联系，形成了一个相互制约的循环。没有高效的**血管化**，就无法为大尺寸组织（**尺度**）提供长期营养，从而无法实现**功能成熟**。而没有长期的稳定培养和复杂的信号诱导（依赖于**血管化**），组织也无法达到**功能成熟**。同时，构建复杂的多尺度血管网络本身又受限于打印技术在**尺度与复杂性**上的局限。这种困境意味着，真正的技术突破很可能需要一种能够同时解决多个问题的颠覆性创新，例如一种能够主动诱导血管生成和细胞成熟的新型智能生物墨水，或者一种能够在宏观和微观尺度间自由切换的混合打印技术。

此外，这一领域的终极目标正在发生微妙而深刻的转变，即从追求“结构模拟”转向追求“功能模拟”。早期的组织工程致力于制造出外观上与天然组织相似的支架。然而，器官芯片的研究实践表明，核心目标是复制其“功能”，例如肝脏的药物代谢功能、肺的屏障功能或心脏的收缩功能<sup>5</sup>。一个生物打印的肝脏模型无需在形态上与真实肝脏完全一致，但它必须能够像真实肝脏一样代谢药物。这一认知重新定义了领域的“重大挑战”。目标不再是简单地打印一个器官，而是打印一个“功能单元”。这在某种程度上降低了某些应用的门槛（例如，用于药物筛选的小型功能单元比用于移植的完整器官更容易实现），但同时也为获得监管批准提出了极高的功能性验证要求。这也解释了为什么当前产业化的焦点集中在用于药物测试的器官芯片，而非更为遥远的器官移植目标<sup>64</sup>。

---

## 第 5 部分：产业生态系统：商业化与主要参与者

3D 生物打印与器官芯片技术的融合，不仅在学术界掀起波澜，更催生了一个充满活力且竞争激烈的全球产业生态系统。这个市场由技术创新、资本投入和日益增长的临床需求共同驱动。

### 5.1 市场格局：量化机遇

器官芯片市场的增长势头强劲。根据市场分析报告，预计全球器官芯片市场规模将从 2024 年的约 1.53 亿美元增长到 2029 年的 6.52 亿美元，复合年增长率（CAGR）高达 33.6%<sup>69</sup>。这一高速增长主要由以下几个因素驱动：

- **对动物实验替代方案的迫切需求**：科学、伦理和法规层面对减少动物实验的推动力日益增强。
- **个性化医疗的兴起**：利用患者自身细胞构建体外模型，以指导个体化治疗的需求不断增长。
- **与制药企业的深度合作**：大型制药公司积极寻求更具预测性的临床前模型，以降低新药研发的失败率和成本，这为器官芯片公司提供了明确的市场出口和合作机会<sup>37</sup>。

从地域分布来看，北美目前是该市场的领导者，占据主导地位。这得益于其强大的科研基础、活跃的风险投资以及 FDA 等监管机构的前瞻性政策。然而，亚太地区，特别是中国，正显示出最快的增长潜力，有望成为未来的关键市场<sup>37</sup>。

## 5.2 国际先驱：公司概况与战略分析

在国际舞台上，一批由顶尖学术机构孵化的初创公司已成长为行业的领导者，它们通过不同的技术路径和商业模式塑造着市场格局。

- **Emulate, Inc. (美国)**：作为从哈佛大学 Wyss 研究所分拆出来的明星企业，Emulate 是器官芯片领域的领军者。其核心产品是“人体仿真系统”（Human Emulation System），包括早期的 Zoë® 培养模块和最新推出的高通量自动化平台 AVA™<sup>72</sup>。Emulate 的商业模式以销售产品为主，提供包括芯片、仪器、软件和预验证的生物试剂盒（BioKits）在内的完整解决方案。其技术优势在于能够精确模拟器官的机械力学微环境，如肺芯片的呼吸拉伸和肠芯片的蠕动。尤为关键的是，Emulate 与监管机构的紧密合作，其肝脏芯片（Liver-Chip）已进入 FDA 的 IStand 试点计划进行资

格认证，这为其技术的临床应用和商业化铺平了道路<sup>16</sup>。

- **CN Bio Innovations (英国)**：这家公司专注于其 PhysioMimix®单器官和多器官微生理系统。与 Emulate 不同，CN Bio 采取了产品销售与合同研究服务（CRO）并行的商业模式。其技术特长在于肝脏疾病模型的构建，如药物性肝损伤（DILI）和非酒精性脂肪性肝炎（NASH）模型，并已成功开发出可连接肠-肝等器官的多器官系统，用于研究药物的吸收、分布、代谢和排泄（ADME）过程<sup>39</sup>。
- **MIMETAS (荷兰)**：MIMETAS 以其独特的 OrganoPlate®平台在市场中占据一席之地。该平台采用专利的 Phaseguides™技术，实现了无泵、依靠重力驱动的微流体灌注，支持在 384 孔板格式下进行高通量培养和筛选。这种设计使其特别适合药物发现早期阶段的大规模筛选。MIMETAS 的产品线还包括 OrganoReady®系列，提供预先培养好的、即用型组织模型，极大地降低了用户的使用门槛<sup>16</sup>。
- **BICO (原 CELLINK) (瑞典)**：BICO 在生态系统中的定位是核心技术的“军火商”，为全球的科研人员和企业提供 3D 生物打印的“镐和铲”。其主要产品是 3D 生物打印机和系列化的生物墨水。BICO 的商业模式是通过提供开放、易用的工具平台，赋能整个生物制造领域的研究与开发，从而占据了产业链的上游关键环节<sup>18</sup>。
- **Aspect Biosystems (加拿大)**：Aspect Biosystems 代表了该领域的另一个发展方向——直接开发组织疗法。该公司利用其专有的微流控 3D 生物打印技术，制造可植入的、具有生物功能的组织，用于治疗代谢性疾病等。这种策略将 3D 生物打印技术从一个研发工具，直接转化为一种生产治疗产品的手段，展现了该技术在再生医学领域的巨大潜力<sup>21</sup>。

| 公司            | 总部 | 核心技术          | 主要产品/平台                                        | 商业模式            | 突出特点/合作                      |
|---------------|----|---------------|------------------------------------------------|-----------------|------------------------------|
| Emulate, Inc. | 美国 | 微流控器官芯片，机械力刺激 | Human Emulation System (Zoë, AVA), Organ-Chips | 产品销售（仪器、耗材、试剂盒） | FDA ISTAND 项目资格认证，高生理相关性机械仿生 |

|                           |     |               |                                |                     |                               |
|---------------------------|-----|---------------|--------------------------------|---------------------|-------------------------------|
|                           |     |               | (肝、肺、肠等)                       |                     |                               |
| <b>CN Bio Innovations</b> | 英国  | 单器官及多器官芯片系统   | PhysioMimix® OOC, DILI/NASH 模型 | 产品销售 + 合同研究服务 (CRO) | 强大的肝脏疾病模型，多器官系统用于 ADME/Tox 研究 |
| <b>MIMETAS</b>            | 荷兰  | 无泵、重力驱动微流控板   | OrganoPlate®, OrganoReady®     | 产品销售（高通量筛选平台）       | 高通量筛选能力，即用型组织模型，易于集成自动化       |
| <b>BICO (CELLINK)</b>     | 瑞典  | 3D 生物打印机，生物墨水 | BIO X™, INKREDIBLE+, 各类生物墨水    | 工具平台供应商             | 市场领先的生物打印机和生物墨水供应商，推动技术普及     |
| <b>Aspect Biosystems</b>  | 加拿大 | 微流控 3D 生物打印   | 异体组织疗法 (开发中)                   | 治疗产品开发              | 专注于开发可植入的组织疗法，直接应用于再生医学       |

数据来源：<sup>16</sup>

### 5.3 中国版图：崛起的国内冠军

在中国，得益于政府的战略支持、研发投入的增加以及专利申请的激增，3D 生物打印与器官芯片领域正在迅速发展，涌现出一批具有竞争力的本土企业<sup>17</sup>。

- **大橡科技 (Daxiang Biotech)**：作为国内类器官与器官芯片领域的领先企业，大橡科技提供从芯片、培养基到配套设备（如摇床、电阻仪）的整体解决方案。其技术特色

在于将类器官与器官芯片技术相结合，开发了包括多种肿瘤、肝、肺、肾等在内的生理和病理模型<sup>81</sup>。公司已完成 Pre-B 轮融资，并与集萃药康等企业达成战略合作，旨在整合体外类器官模型与体内动物模型，为新药研发提供更全面的临床前评价方案<sup>81</sup>。

- **普瑞基准 (Precigenome)**：普瑞基准是一家生命科学工具公司，其产品线中包括一套完整的器官芯片系统。该系统以其自主研发的 PG-MFC 微流控压力控制器为核心，能够实现多通道灌注和培养基循环，支持构建肺芯片、肝-心芯片等多种模型<sup>86</sup>。普瑞基准的模式侧重于提供模块化、可定制的硬件系统，以满足不同科研用户的需求<sup>46</sup>。
- **其他值得关注的企业**：除了上述两家公司，中国的产业生态还包括如**迈普医学 (Medprin Regenerative Medical Technologies)**，该公司在生物 3D 打印再生医学产品方面拥有深厚积累，并获得了多项国内外专利<sup>18</sup>；以及**捷诺飞 (Regenovo Biotechnology)**，作为中国最早从事生物打印技术研发的公司之一，其在设备 and 应用开发方面也占有一席之地<sup>90</sup>。

| 公司名称                      | 总部 | 技术焦点           | 主要产品/服务                                  | 近期动态/合作                            |
|---------------------------|----|----------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| 大橡科技<br>(Daxiang Biotech) | 北京 | 类器官，器官芯片       | 类器官芯片 (IBAC 系列), 类器官培养基, 摇床, 电阻仪, CRO 服务 | 完成 Pre-B 轮融资；与集萃药康战略合作，整合类器官与动物模型。 |
| 普瑞基准<br>(Precigenome)     | -  | 器官芯片系统, 微流控    | Organ-on-a-Chip 系统, PG-MFC 微流控控制器, 微流控芯片 | 提供可定制的、模块化的器官芯片硬件解决方案。             |
| 迈普医学<br>(Medprin)         | 广州 | 生物 3D 打印, 再生医学 | 个性化颅颌面修复系统, 人工硬脑 (脊) 膜, 韧带               | 拥有超过 130 项医疗 3D 打印相关专利。            |

|                   |    |                    |                                              |                               |
|-------------------|----|--------------------|----------------------------------------------|-------------------------------|
|                   |    |                    | 带                                            |                               |
| 捷诺飞<br>(Regenovo) | 杭州 | 3D 生物打印<br>机, 生物墨水 | Bio-Architect®<br>系列生物打印<br>机, 细胞及组织<br>打印服务 | 中国早期生物打<br>印技术商业化的<br>代表企业之一。 |

数据来源: <sup>17</sup>

#### 5.4 商业化的障碍：“死亡之谷”

尽管技术前景光明，但将实验室原型转化为成功的商业产品，企业必须跨越被称为“死亡之谷”的重重障碍。

- **制造与规模化**：将复杂的、无菌的、基于活细胞的产品从实验室的小批量制备，放大到工业化、标准化的规模生产，同时保证质量控制和批次间的一致性，是一项巨大的技术和资本挑战 <sup>2</sup>。
- **成本与可及性**：目前，器官芯片系统及其配套耗材的价格高昂，这限制了其在学术研究和中小型生物技术公司中的广泛应用。许多平台采用专有耗材，形成了“供应商锁定”效应，进一步增加了用户成本 <sup>12</sup>。
- **监管不确定性**：尽管监管机构态度积极，但针对 **NAMs** 数据递交的具体、明确的指导方针仍在形成中。这种不确定性使得制药公司在完全替代传统动物模型方面持谨慎态度，形成了一种“先有鸡还是先有蛋”的困境：制药公司需要明确的指南才敢大规模使用，而监管机构需要更多的应用数据来制定指南 <sup>13</sup>。

产业的演进揭示了两种主要且可能相互竞争的商业模式：“开放平台”与“封闭生态系统”。以 **BICO** 为代表的公司，采取的是“镐和铲”策略，专注于提供技术普适性的开放平台（如打印机和生物墨水），赋能整个科研社群 <sup>79</sup>。这种模式的优势在于灵活性和较低的准入门槛。而以 **Emulate** 和 **MIMETAS** 为代表的公司，则致力于构建相对封闭的生态系统，其专有的芯片、仪器和软件被设计为优化协同工作 <sup>13</sup>。封闭模式的优势在于其系统内部的高

性能和可重复性。这种差异可能导致市场的分化：大型制药公司出于法规申报的需求，可能更青睐经过验证的封闭系统；而学术界出于探索性研究的需要，则可能更偏爱灵活的开放平台。这种张力将持续塑造未来的市场动态和合作策略。

同时，对中国市场的分析不能停留在将其视为一个巨大的终端消费市场。数据显示，中国正凭借强大的国家战略支持<sup>17</sup>、激增的国内专利<sup>18</sup>和本土冠军企业（如大橡科技）的崛起<sup>81</sup>，迅速发展成为一个重要的创新中心。尤为关键的是，中国正在制定自己的行业标准，例如已发布的《皮肤芯片通用技术要求》国家标准<sup>95</sup>。这是一种经典的产业发展战略，旨在构建一个不依赖于西方技术和标准的国内产业生态。这意味着国际公司在中国可能面临与欧美市场截然不同的竞争和监管环境，而中国本土企业未来有潜力成为强大的全球竞争者。

---

## 第 6 部分：监管前景：navigating FDA 与 EMA 的审评路径

对于任何旨在应用于药物研发的颠覆性技术而言，监管机构的认可都是其商业化成功的关键。3D 生物打印类器官与器官芯片作为一类重要的新方法学（NAMs），其监管路径的清晰化，是整个行业从科研走向应用的核心驱动力。

### 6.1 立法催化剂：FDA 现代化法案 2.0

2022 年，美国国会通过了《FDA 现代化法案 2.0》（FDA Modernization Act 2.0），该法案正式从《联邦食品、药品和化妆品法案》中删除了新药申请必须包含动物试验数据的强制性要求<sup>15</sup>。这一里程碑式的立法，为包括器官芯片和类器官在内的 NAMs 在法规层面被接受和使用，正式打开了大门，标志着监管思维的重大转变。

## 6.2 FDA 的资格认证框架

在美国，FDA 已经建立了一套多层次的框架，以支持和评估 NAMs 的监管应用。

- **新方法学（NAMs）计划**：FDA 正在全机构范围内推动 NAMs 计划，旨在实现对动物实验的替代、减少和优化（3Rs 原则），并提升临床前测试的预测准确性<sup>97</sup>。
- **ISTAND 试点计划**：针对那些不适用于现有审评路径的创新性药物开发工具（Drug Development Tools, DDTs），FDA 设立了“新药创新科学技术方法”（Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs, ISTAND）试点计划<sup>15</sup>。该计划为器官芯片等技术的资格认证（Qualification）提供了一个正式的沟通和审评渠道。
- **资格认证案例研究：Emulate 的肝脏芯片**：Emulate 公司的肝脏芯片被 FDA 的 ISTAND 计划接受，是该领域的一个标志性事件，为行业展示了具体的资格认证路径<sup>73</sup>。该过程通常分为三步：
  1. **意向书（Letter of Intent, LOI）**：开发者提交 LOI，阐述其技术的细节、拟定的“使用情境”（Context of Use, CoU）以及支持数据。Emulate 的 CoU 被精确地定义为“评估与已知有肝毒性的药物结构类似物相比，候选药物引起药物性肝损伤（DILI）的相对风险”。
  2. **资格认证计划（Qualification Plan）**：在 LOI 被接受后，开发者与 FDA 合作，共同设计一份详细的研究计划，以证明该技术在特定 CoU 下的可靠性、可重复性和预测能力。
  3. **完整的资格认证包（Full Qualification Package）**：完成研究后，开发者提交包含所有数据的最终认证包供 FDA 审评。一旦获得资格认证，该技术即可被任何药物开发者在其获批的 CoU 下使用，其数据将被 FDA 接受用于支持新药的监管决策。
- **预测毒理学路线图**：FDA 发布的《预测毒理学路线图》进一步明确了其推动和采纳先进预测工具（包括器官芯片）的长期战略方向，为行业发展提供了稳定的政策预期<sup>94</sup>。

### 6.3 EMA 的视角与欧洲的举措

欧洲药品管理局（EMA）同样在积极推动 NAMs 的开发和应用，其策略重点在于通过早期对话和标准化来建立信任和共识。

- **新方法学的资格认证：**EMA 提供了“新方法学资格认证”的科学建议（Scientific Advice）和支持信（Letter of Support）程序<sup>100</sup>。这一机制允许技术开发者在研发早期就与监管机构进行沟通，就其方法的适用性和验证策略获得官方反馈和指导，从而降低后期的监管风险。
- **对标准化的强调：**与美国相比，欧洲的监管路径更加强调“标准化”是获得监管接受的前提。欧洲替代方法验证中心（EURL ECVAM）等机构组织了一系列研讨会，旨在为器官芯片技术建立一个统一的资格认证框架，涵盖分类、兼容性、材料与生产工艺、以及功能与性能评估等多个方面<sup>103</sup>。
- **反思文件与工作组：**EMA 通过其 3Rs 工作组（3Rs Working Party）等机构，主动起草关于器官芯片技术监管接受标准的反思文件（reflection papers），旨在引导和塑造该领域的健康发展，体现了其前瞻性的监管思路<sup>104</sup>。

深入分析这些监管动态可以发现，监管“资格认证”是该行业目前最关键的非技术性瓶颈。一家公司可能拥有世界领先的技术，但如果其产生的数据不能被制药客户用于向 FDA 或 EMA 提交的新药申请（IND/NDA），那么其商业价值将大打折扣<sup>94</sup>。制药公司之所以对全面采纳这些新技术犹豫不决，很大程度上源于这种监管上的不确定性<sup>13</sup>。因此，获得监管机构对某一特定器官芯片模型在特定“使用情境”下的正式认可，即“资格认证”，对于一家商业公司而言，是其价值实现的最重要拐点。Emulate 的肝脏芯片被 I STAND 计划接受<sup>75</sup>，不仅是一次技术上的里程碑，更是一次巨大的商业去风险事件，它为其平台在一个高价值应用领域（DILI 测试）的合规性提供了强有力的背书。

由此可见，监管路径本身正在演变成为一种核心竞争力。成功地与 FDA 或 EMA 进行早期

且频繁的互动，需要大量的资金、专业知识和时间投入。像 Emulate 这样能够成功驾驭这一复杂流程的公司，不仅积累了深厚的机构知识，还与监管机构建立了合作关系<sup>74</sup>。这为新进入者设置了很高的壁垒。因此，一家公司的“监管策略”已与其“技术平台”一样，成为其核心知识产权和价值的重要组成部分。这也解释了为什么相关公司会高调宣布与 FDA 等机构的合作以及其产品被纳入相关计划的消息<sup>73</sup>。

---

## 第 7 部分：生物制造的未来：人工智能、多器官系统及远景

随着基础技术的不断成熟，3D 生物打印类器官与器官芯片领域正朝着更宏大、更智能化的方向发展，预示着一个由数据驱动的、高度个性化的生物医学新时代的到来。

### 7.1 新前沿：人体芯片（多器官）系统

单器官芯片虽然功能强大，但人体是一个多器官相互作用的复杂系统。为了更全面地模拟药物在体内的过程，“人体芯片”（Human-on-a-Chip, HoC）或多器官芯片应运而生。

- **定义与应用：** HoC 系统通过微流控通道将多个不同的单器官芯片（如肠、肝、肾、心等）连接起来，形成一个循环系统，以模拟药物在体内的完整生命周期：吸收（肠）、分布（循环系统）、代谢（肝）和排泄（肾），即 ADME 过程<sup>26</sup>。这使得研究人员能够在体外对药物的药代动力学（PK）和药效动力学（PD）进行系统性研究，为评估药物的全身效应和器官间相互作用提供了前所未有的工具<sup>27</sup>。
- **核心挑战：** 构建 HoC 系统面临着巨大的技术挑战。首先，需要开发一种“通用”的、能够模拟血液并支持多种不同类型细胞长期存活的培养基。其次，如何对芯片上的微型器官进行生理学上合理的“尺度缩放”（scaling），以确保器官间的物质交换和代谢负荷比例与人体内相符，是一个复杂的数学和工程问题<sup>107</sup>。此外，常用的芯片材

料（如 PDMS）对疏水性小分子药物的吸附问题，在多器官循环系统中会被放大，可能严重影响 PK 数据的准确性<sup>26</sup>。

## 7.2 智能引擎：人工智能与微生理系统的共生

随着器官芯片技术向高通量、多模态数据采集（如实时成像、多重生物传感器读数）的方向发展，其产生的数据量和复杂性已经远远超出了人工分析的能力范围<sup>19</sup>。人工智能，特别是机器学习，正成为解锁这些海量数据价值、并驱动系统智能化的核心引擎。

- **图像分析**：利用深度学习模型（如卷积神经网络 CNN），可以实现对芯片中细胞形态、活力和组织结构的高通量、自动化分析，甚至可以进行“虚拟染色”，从无标记的明场图像中提取出类似组织学染色的信息<sup>19</sup>。
- **预测建模**：通过在器官芯片产生的大数据集上训练 AI 模型，可以建立能够预测药物毒性、疗效乃至患者特异性反应的精准模型，其预测能力有望超越传统方法<sup>19</sup>。
- **闭环系统控制**：AI 还可以用于实时、闭环地调控器官芯片的微环境。例如，系统可以根据传感器监测到的细胞代谢状态，自动调整培养基的流速或营养成分浓度，以优化培养条件或模拟疾病的动态演进过程<sup>19</sup>。

## 7.3 第四维度：智能材料与 4D 生物打印

在 3D 生物打印的基础上，4D 生物打印引入了“时间”作为第四个维度。它利用能够响应特定刺激（如温度、pH、光、电磁场等）的“智能材料”进行打印，所构建的结构能够在预设的程序下，随时间推移而改变其形状、性质或功能<sup>68</sup>。这项技术为生物制造开辟了全新的可能性，例如：

- **自组装组织**：打印出简单的二维或三维结构，在特定条件下能够自发折叠成复杂的组

织形态。

- **动态响应支架**：制造的组织工程支架能够随着新生组织的生长而改变其力学性能，或在检测到炎症信号时释放抗炎药物。
- **自愈合材料**：构建具有自我修复能力的生物结构。

4D 生物打印技术使得制造出更接近生命体动态、适应性特征的组织成为可能，是未来生物制造的重要发展方向。

## 7.4 结论与战略建议

3D 生物打印、类器官、器官芯片和人工智能这四项颠覆性技术的融合，正在共同构建一个强大的、用于生物医学研究和药物开发的新型工具箱。这一新兴领域正从基础研究快速迈向产业化，其发展不仅重塑了科学研究的范式，也为解决长期困扰医药行业的重大挑战带来了希望。

从更宏观的视角审视，HoC 的构建不仅仅是一个生物工程的挑战，更是一个计算科学的挑战。即使一个物理上完美的 HoC 模型被制造出来，其产生的也是一个高维、时序、多变量交互的复杂数据集<sup>107</sup>。要从这些数据中解读出有意义的信息，并建立可预测的 PK/PD 模型，必须依赖于复杂的计算方法，如生理药代动力学（PBPK）模型<sup>108</sup>。因此，HoC 既是一个“湿实验”（wetware）问题，也是一个“软件”（software）问题。这意味着，未来在该领域的领导者，必须是那些同时精通生物学、微流控技术以及 PBPK/AI 建模的跨学科团队，这种专业知识的结合是极为罕见的。

所有这些趋势的最终交汇点，指向一个更宏伟的目标：为每一位患者创建一个生理功能的“数字孪生”（Digital Twin）。这个“孪生体”由一个源自患者细胞的物理 MPS 模型和与之对应的 AI 驱动的计算模型共同构成。利用这个“虚拟患者”，医生可以在对真实患者进行任何治疗前，在体外模拟和预测多种药物和治疗方案的效果。这是个性化、精准医疗的终

极体现，也代表了整个领域最深刻、最具变革性的潜力。

基于本报告的全面分析，提出以下战略建议：

- **对科研人员**：应集中力量攻克**血管化**和**功能成熟**这两大核心科学难题，并积极参与和推动**标准化**工作，以促进研究成果的转化和跨实验室合作。
- **对产业界与投资者**：应认识到，最具投资价值的公司将是那些拥有整合生物学、工程学和数据科学能力的“全栈式”平台，并具备清晰、前瞻的**监管策略**。对人工智能的投入并非可选项，而是释放高通量 **MPS** 数据价值的必要条件。
- **对政策制定者与监管机构**：应继续为 **NAMs** 建立清晰、灵活且可预测的资格认证路径，以加速其在药物研发中的采纳和应用，从而减少对动物实验的依赖，最终让更安全、更有效的药物更快地惠及患者。

## 引用的著作

1. How 3D Cell Models Will Shape the Future of Drug Discovery - Molecular Devices, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.moleculardevices.com/lab-notes/3d-biology/how-3d-cell-models-will-shape-future-of-drug-discovery>
2. Bioprinting on Organ-on-Chip: Development and Applications - MDPI, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.mdpi.com/2079-6374/12/12/1135>
3. Bioprinting of Cells, Organoids and Organs-on-a-Chip Together with Hydrogels Improves Structural and Mechanical Cues - PubMed Central, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11476109/>
4. A review of 3D bioprinting for organoids - ResearchGate, 访问时间为 六月 24, 2025, [https://www.researchgate.net/publication/388000766\\_A\\_review\\_of\\_3D\\_bioprinting\\_for\\_organoids](https://www.researchgate.net/publication/388000766_A_review_of_3D_bioprinting_for_organoids)
5. Application of biomaterial-based three-dimensional bioprinting for organ-on-a-chip fabrication - AccScience Publishing, 访问时间为 六月 24, 2025, [https://www.accscience.com/journal/IJB/articles/online\\_first/1141](https://www.accscience.com/journal/IJB/articles/online_first/1141)
6. Bioprinting of Organ-on-Chip Systems: A Literature Review from a Manufacturing Perspective - MDPI, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.mdpi.com/2504-4494/5/3/91>
7. Organ-on-a-chip - Wikipedia, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://en.wikipedia.org/wiki/Organ-on-a-chip>



8. 3D Bioprinting-Based Vascularized Tissue Models Mimicking Tissue-Specific Architecture and Pathophysiology for in vitro Studies - Frontiers, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2021.685507/full>
9. 3D bioprinting of complex tissues in vitro: state-of-the-art and future perspectives - PMC, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8850226/>
10. The emergence of 3D bioprinting in organ-on-chip systems | Request PDF - ResearchGate, 访问时间为 六月 24, 2025, [https://www.researchgate.net/publication/334504972\\_The\\_emergence\\_of\\_3D\\_bioprinting\\_in\\_organ-on-chip\\_systems](https://www.researchgate.net/publication/334504972_The_emergence_of_3D_bioprinting_in_organ-on-chip_systems)
11. 3D Bioprinting of Vascularized Tissues for in vitro and in ... - Frontiers, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2021.664188/full>
12. 3D Bioprinting in Tissue Engineering: Advancements, Challenges, and Pathways to Clinical Translation - JSciMed Central, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.jscimedcentral.com/journal-article-info/JSM-Regenerative-Medicine-and-Bioengineering/3D-Bioprinting-in-Tissue-Engineering:-Advancements,-Challenges,-and-Pathways-to-Clinical-Translation-12103>
13. What's the future of organ-on-a-chip? | Team Consulting, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.team-consulting.com/insights/what-is-the-future-of-organ-on-a-chip/>
14. Advancing Alternative Methods at FDA | FDA, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.fda.gov/science-research/about-science-research-fda/advancing-alternative-methods-fda>
15. FDA and NIH Announce Initiatives to Reduce Animal Testing and Encourage Alternative Methodologies - Latham & Watkins LLP, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.lw.com/en/insights/fda-and-nih-announce-initiatives-to-reduce-animal-testing-and-encourage-alternative-methodologies>
16. Pioneering Biomedical Engineering: The Top 20 Innovative Organ-on-a-Chip Companies in 2025 | Trends - Scispot, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.scispot.com/blog/top-20-most-innovative-organ-on-a-chip-companies-in-the-world>
17. China Organoids Market Size, Growth Report 2035, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.marketresearchfuture.com/reports/china-organoids-market-45050>
18. china 3d bioprinting market forecast 2023-2030 - Inkwood Research, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.inkwoodresearch.com/reports/china-3d-bioprinting-market/>



19. Organ-on-a-chip meets artificial intelligence in drug evaluation - PMC, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10465229/>
20. What is 3D bioprinting? - UPM Biomedicals, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.upmbiomedicals.com/solutions/life-science/what-is-3d-bioprinting/>
21. Aspect Biosystems | Bioprinting Tissue Therapeutics, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.aspectbiosystems.com/>
22. How organ-on-a-chip is advancing cancer research and oncology - a cancer hallmarks' perspective - Frontiers, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/lab-on-a-chip-technologies/articles/10.3389/frlct.2024.1487377/full>
23. Revolutionizing drug development: harnessing the potential of organ-on-chip technology for disease modeling and drug discovery - PubMed Central, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10166826/>
24. Grand challenges in organoid and organ-on-a-chip technologies - PMC, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10919399/>
25. 3D Bioprinting and Organ-on-a-chip: The Future of Artificial Organ Development, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.techsciresearch.com/blog/3d-bioprinting-and-organ-on-a-chip-the-future-of-artificial-organ-development/4450.html>
26. Organ-on-a-Chip: A new paradigm for drug development - PMC - PubMed Central, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7990030/>
27. Multi-organ-on-a-chip for pharmacokinetics and toxicokinetic study of drugs - ResearchGate, 访问时间为 六月 24, 2025, [https://www.researchgate.net/publication/350385695\\_Multi-organ-on-a-chip\\_for\\_pharmacokinetics\\_and\\_toxicokinetic\\_study\\_of\\_drugs](https://www.researchgate.net/publication/350385695_Multi-organ-on-a-chip_for_pharmacokinetics_and_toxicokinetic_study_of_drugs)
28. Body-on-chip technology: resolving current limitations in drug discovery, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.drugtargetreview.com/article/55550/body-on-chip-technology-resolving-current-limitations-in-drug-discovery/>
29. 2D and 3D cell cultures – a comparison of different types of cancer cell cultures - PMC, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6040128/>
30. pmc.ncbi.nlm.nih.gov, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6040128/#:~:text=However%2C%202D%20cultures%20have%20many,to%20mimic%20conditions%20in%20vivo.>
31. 3D Organoids vs 2D Cell Lines in Drug Discovery and Disease Modeling |



- Biocompare, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.biocompare.com/Editorial-Articles/619144-3D-Organoids-vs-2D-Cell-Lines-in-Drug-Discovery-and-Disease-Modeling/>
32. The Evolution of Anticancer 3D In Vitro Models: The Potential Role of Machine Learning and AI in the Next Generation of Animal-Free Experiments - MDPI, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.mdpi.com/2072-6694/17/4/700>
33. Organ-on-a-chip technology: innovations, applications, and future horizons, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://microfluidics-innovation-center.com/reviews/organ-on-a-chip-technology-innovations-applications/>
34. 3D organ-on-a-chip: The convergence of microphysiological systems and organoids, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2022.1043117/full>
35. Organ-on-a-Chip Models—New Possibilities in Experimental Science and Disease Modeling - MDPI, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.mdpi.com/2218-273X/14/12/1569>
36. Application of Organ-on-Chip in Drug Discovery - Scientific Research Publishing, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=98810>
37. Organ-on-Chip Market Growth, Drivers, and Opportunities - MarketsandMarkets, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/organs-on-chips-market-144117291.html>
38. The future of drug testing: Vascularized organ-on-a-chip technologies | EurekAlert!, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.eurekalert.org/news-releases/1046557>
39. CN Bio | Organ-on-a-chip company | Human Drug Discovery, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://cn-bio.com/>
40. Recent Advances in 3D-Printing-Based Organ-on-a-Chip | Request PDF - ResearchGate, 访问时间为 六月 24, 2025, [https://www.researchgate.net/publication/379121448\\_Recent\\_Advances\\_in\\_3D-Printing-Based\\_Organ-on-a-Chip](https://www.researchgate.net/publication/379121448_Recent_Advances_in_3D-Printing-Based_Organ-on-a-Chip)
41. 3D Bioprinting: The Roller Coaster Ride to Commercialization - PMC, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7557343/>
42. Bioprinting on Organ-on-Chip: Development and Applications - PMC - PubMed Central, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9775862/>
43. Applications, advancements, and challenges of 3D bioprinting in organ



- transplantation - Biomaterials Science (RSC Publishing)  
DOI:10.1039/D3BM01934A, 访问时间为 六月 24, 2025,  
<https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2024/bm/d3bm01934a>
44. Bioprinting and its Use in Tumor-On-A-Chip Technology for Cancer Drug Screening: A Review - PMC - PubMed Central, 访问时间为 六月 24, 2025,  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9668576/>
  45. Application of 3D Bioprinting in Liver Diseases - PMC, 访问时间为 六月 24, 2025,  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10457767/>
  46. 3D 生物打印“印”出生物医学研究新篇章 - X-MOL, 访问时间为 六月 24, 2025,  
<https://www.x-mol.com/news/508484>
  47. 3D bioprinting—a step towards heart tissue regeneration - MedCrave online, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://medcraveonline.com/JABB/3d-bioprintingndasha-step-towards-heart-tissue-regeneration.html>
  48. Liver on a chip in vitro organ model | CN Bio, 访问时间为 六月 24, 2025,  
<https://cn-bio.com/organ-models/liver-on-a-chip/>
  49. Liver-on-a-Chip Models of Fatty Liver Disease - PMC - PubMed Central, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7012755/>
  50. (PDF) Three-Dimensional-Bioprinted Liver Chips and Challenges - ResearchGate, 访问时间为 六月 24, 2025,  
[https://www.researchgate.net/publication/360632815\\_Three-Dimensional-Bioprinted\\_Liver\\_Chips\\_and\\_Challenges](https://www.researchgate.net/publication/360632815_Three-Dimensional-Bioprinted_Liver_Chips_and_Challenges)
  51. 3D (bio)printing of lungs: past, present, and future | European Respiratory Society, 访问时间为 六月 24, 2025,  
<https://publications.ersnet.org/content/erj/61/1/2200417>
  52. Recent advances in lung-on-a-chip models - warkiani lab, 访问时间为 六月 24, 2025, <http://www.warkianilab.com/uploads/3/0/1/8/30183345/1-s2.0-s1359644622002653-main.pdf>
  53. Progress and application of lung-on-a-chip for lung cancer - Frontiers, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2024.1378299/full>
  54. Recent advances in lung-on-a-chip models - PubMed, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35724916/>
  55. Researchers develop new bioink to 3D print personalized “heart on a chip” devices, 访问时间为 六月 24, 2025,  
<https://3dprintingindustry.com/news/researchers-develop-new-bioink-to-3d-print-personalized-heart-on-a-chip-devices-228477/>

56. 3D bioprinting in cardiac tissue engineering - PMC - PubMed Central, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8315053/>
57. "Heart on a chip": 3D printing cardiac biorings - healthcare-in-europe.com, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://healthcare-in-europe.com/en/news/heart-chip-3d-printing-cardiac-biorings.html>
58. 3D-Bioprinted Cancer-on-a-chip: Level-up Organotypic in vitro Models - PMC, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8916962/>
59. 3D Bioprinting in Cancer Modeling and Biomedicine: From Print Categories to Biological Applications | ACS Omega, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.4c06051>
60. Comprehensive insight into 3D bioprinting technology for brain tumor modelling, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://accscience.com/journal/IJB/10/6/10.36922/ijb.4166>
61. Bioprinting and its Use in Tumor-On-A-Chip Technology for Cancer Drug Screening: A Review - ResearchGate, 访问时间为 六月 24, 2025, [https://www.researchgate.net/publication/363554450\\_Bioprinting\\_and\\_its\\_Use\\_in\\_Tumor-On-A-Chip\\_Technology\\_for\\_Cancer\\_Drug\\_Screening\\_A\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/363554450_Bioprinting_and_its_Use_in_Tumor-On-A-Chip_Technology_for_Cancer_Drug_Screening_A_Review)
62. Tumor-on-a-chip models combined with mini-tissues or organoids for engineering tumor tissues - PMC - PubMed Central, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10750204/>
63. Evolution of tissue engineering platforms from 2D to 3D models. The... - ResearchGate, 访问时间为 六月 24, 2025, [https://www.researchgate.net/figure/Evolution-of-tissue-engineering-platforms-from-2D-to-3D-models-The-bottom-panel-shows\\_fig1\\_353724221](https://www.researchgate.net/figure/Evolution-of-tissue-engineering-platforms-from-2D-to-3D-models-The-bottom-panel-shows_fig1_353724221)
64. Vital3D Talks Shaping the Future of Medicine With Organ Bioprinting - 3Dnatives, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.3dnatives.com/en/vital3d-shaping-medicine-organ-bioprinting-020920244/>
65. Bioprinting organoids for functional cardiac constructs: Progress and unmet challenges, 访问时间为 六月 24, 2025, [https://accscience.com/journal/IJB/articles/online\\_first/4942](https://accscience.com/journal/IJB/articles/online_first/4942)
66. Developments and Opportunities for 3D Bioprinted Organoids - AccScience Publishing, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://accscience.com/journal/IJB/7/3/10.18063/ijb.v7i3.364>
67. Applications, advancements, and challenges of 3D bioprinting in organ transplantation, 访问时间为 六月 24, 2025, [https://www.researchgate.net/publication/378340920\\_Applications\\_advancements\\_and\\_challenges\\_of\\_3D\\_bioprinting\\_in\\_organ\\_transplantation](https://www.researchgate.net/publication/378340920_Applications_advancements_and_challenges_of_3D_bioprinting_in_organ_transplantation)



68. The Future of Organ Transplants: 3D Bioprinting - Columbia Library Journals, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://journals.library.columbia.edu/index.php/cusj/blog/view/541>
69. Organ-on-a-Chip Market Set to Expand with 33.6% CAGR by 2029 - GlobeNewswire, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.globenewswire.com/news-release/2025/05/15/3082579/0/en/Organ-on-a-Chip-Market-Set-to-Expand-with-33-6-CAGR-by-2029.html>
70. Global Organ-on-a-Chip Market Size & Industry Forecast 2029 - BCC Research, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.bccresearch.com/market-research/biotechnology/organ-on-a-chip-markets-research-report.html>
71. 3D Bioprinting Organoids Market Size, Growth, Trends and Forecast, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.globalinsightservices.com/reports/3d-bioprinting-organoids-market/>
72. Emulate | Organ-Chips for Research & Development, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.emulatebio.com/>
73. www.lw.com, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.lw.com/en/insights/fda-and-nih-announce-initiatives-to-reduce-animal-testing-and-encourage-alternative-methodologies#:~:text=FDA%20has%20also%20established%20the,injury%20for%20certain%20drug%20candidates.>
74. Emulate Applauds FDA's Roadmap to Reduce Animal Testing and Embrace Organ-Chip Technologies | Emulate, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://emulatebio.com/press/emulate-applauds-fdas-roadmap-to-reduce-animal-testing-and-embrace-organ-chip-technologies/>
75. Emulate Liver-Chip S1 Accepted into FDA's IStand Pilot Program. What's Next?, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://emulatebio.com/liver-chip-accepted-into-fda-istand-pilot-program-lorna-ewart-interview/>
76. Top Companies in Organ-on-Chip Market: Emulate, Inc. (US) and CN Bio Innovations Ltd (UK) are the Leading Players - MarketsandMarkets, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.marketsandmarkets.com/ResearchInsight/organs-on-chips-market.asp>
77. Human Tissue Models for Better Therapies, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://mimetas.com/>
78. Organ-on-chip companies : a quick overview - Elveflow, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.elveflow.com/microfluidic-reviews/organ-chip-companies/>
79. BICO - The Future of Life-saving Treatments, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.bico.com/>



80. Organ-on-a-Chip Global Market Report 2025, with Emulate, Mimetas, TissUse, InSphero, CN Bio Innovations and more - GlobeNewswire, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.globenewswire.com/news-release/2025/04/11/3060228/0/en/Organ-on-a-Chip-Global-Market-Report-2025-with-Emulate-Mimetas-TissUse-InSphero-CN-Bio-Innovations-and-more.html>
81. 集萃药康与大橡科技达成战略合作, 类器官与小鼠模型联合共同赋能 ..., 访问时间为 六月 24, 2025, <https://cn.gempharmatech.com/about/detail/4867393.html>
82. 合作 | 北京博尔迈生物携手大橡科技, 助力科研领域类器官研究, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://news.bioon.com/article/6a7ce574252c.html>
83. 艺妙神州携手大橡科技, 以类器官芯片加速抗肿瘤新药研发, 访问时间为 六月 24, 2025, [http://www.immunochina.com/home/news/news\\_1/id/218.html](http://www.immunochina.com/home/news/news_1/id/218.html)
84. 开业! 大橡科技落子光谷, 为国内类器官行业龙头 - 武汉东湖新技术开发区, 访问时间为 六月 24, 2025, [https://www.wehdz.gov.cn/2022/ggxw\\_68627/ggxw\\_68629/202306/t20230625\\_2220565.shtml](https://www.wehdz.gov.cn/2022/ggxw_68627/ggxw_68629/202306/t20230625_2220565.shtml)
85. 动态共培养类器官芯片 IBAC O1, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.mbl-chinawide.cn/uploads/20230130/1675070231672069.pdf>
86. Lipid Nanoparticle Synthesis, PCR Systems, Microfluidics ..., 访问时间为 六月 24, 2025, <http://www.precigenome.com/>
87. 3D 打印技术用细胞“种植”可食用牛排, 访问时间为 六月 24, 2025, <http://www.premedlab.com/article/255954/>
88. 普瑞基准-为肿瘤精准治疗导航, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.precisionscientific.com/>
89. 中心实验室 - 普瑞基准-为肿瘤精准治疗导航, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.precisionscientific.com/index/index/genetic/cid/103.html>
90. 3D Bioprinting at the Frontier of Regenerative Medicine, Pharmaceutical, and Food Industries - PMC - PubMed Central, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8757855/>
91. 联系方式 - 伯桢生物科技, 访问时间为 六月 24, 2025, <http://biogenous.cn/en/Contact>
92. Global hotspots and emerging trends in 3D bioprinting research - Frontiers, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2023.1169893/full>
93. Recent Advances in Additive Manufacturing and 3D Bioprinting for Organs-On-A-Chip and Microphysiological Systems - Frontiers, 访问时间为 六月 24, 2025,



- <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2022.837087/full>
94. Organs on a Chip! FDA's Predictive Toxicology Roadmap - Food and Drug Law Institute (FDLI), 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.fdpi.org/2018/10/organs-on-a-chip-fdas-predictive-toxicology-roadmap/>
  95. 中国首个器官芯片国家标准正式发布 - 新闻- 科学网, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://news.sciencenet.cn/htmlnews/2024/11/533227.shtm>
  96. 中国首个器官芯片国标发布, 东大医械院牵头奠定行业新标杆; 糖尿病用药市场变局 - 智慧芽, 访问时间为 六月 24, 2025, [https://www.zhihuiya.com/news/info\\_5602.html](https://www.zhihuiya.com/news/info_5602.html)
  97. FDA and NIH Announce Initiatives to Reduce Animal Testing and Encourage Alternative Methodologies | Latham & Watkins LLP - JD Supra, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.jdsupra.com/legalnews/fda-and-nih-announce-initiatives-to-7201788/>
  98. (PDF) Advancing alternative methods to reduce animal testing - ResearchGate, 访问时间为 六月 24, 2025, [https://www.researchgate.net/publication/385824323\\_Advancing\\_alternative\\_methods\\_to\\_reduce\\_animal\\_testing](https://www.researchgate.net/publication/385824323_Advancing_alternative_methods_to_reduce_animal_testing)
  99. FDA's IStand Pilot Program accepts a submission of first organ-on-a-chip technology designed to predict human drug-induced liver injury (DILI), 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fdas-istand-pilot-program-accepts-submission-first-organ-chip-technology-designed-predict-human-drug>
  100. 访问时间为 一月 1, 1970, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-affairs/research-and-development/scientific-advice-and-protocol-assistance/qualification-novel-methodologies>
  101. Regulation of Human Medicines - Animal-Free Science Advocacy, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://animalfreescienceadvocacy.org.au/resources/regulation-of-human-medicines/>
  102. Opinions and letters of support on the qualification of novel methodologies for medicine development - EMA, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/opinions-letters-support-qualification-novel-methodologies-medicine-development>
  103. Heads on! Designing a Qualification Framework for Organ-on-Chip - ALTEX - Alternatives to animal experimentation, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.altex.org/index.php/altex/article/download/2753/2671/27332>
  104. 3RsWP meeting report - European Medicines Agency, 访问时间为 六月 24,



- 2025, [https://ema.europa.eu/en/documents/report/report-3rswp-public-session\\_en.pdf](https://ema.europa.eu/en/documents/report/report-3rswp-public-session_en.pdf)
105. Regulatory Perspectives on Organ-on-Chip Models - Medicines Evaluation Board, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://english.cbg-meb.nl/binaries/medicines-evaluation-board/documenten/publications/2024/04/16/presentaties-wetenschapsdag-2024-kopie/240416-Regulatory+perspective+on+organ+on+chip+models-Sonja+Beken.pdf>
106. Full article: An update on microfluidic multi-organ-on-a-chip systems for reproducing drug pharmacokinetics: the current state-of-the-art, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17425255.2024.2362183>
107. Human-on-a-chip design strategies and principles for physiologically based pharmacokinetics/pharmacodynamics modeling, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4407827/>
108. PBPK Modeling on Organs-on-Chips: An Overview of Recent ..., 访问时间为 六月 24, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9046607/>
109. PBPK Modeling on Organs-on-Chips: An Overview of Recent Advancements - Frontiers, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2022.900481/full>
110. (PDF) Human-on-a-Chip Design Strategies and Principles for Physiologically Based Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Modeling - ResearchGate, 访问时间为 六月 24, 2025, [https://www.researchgate.net/publication/272522401\\_Human-on-a-Chip\\_Design\\_Strategies\\_and\\_Principles\\_for\\_Physiologically\\_Based\\_PharmacokineticsPharmacodynamics\\_Modeling](https://www.researchgate.net/publication/272522401_Human-on-a-Chip_Design_Strategies_and_Principles_for_Physiologically_Based_PharmacokineticsPharmacodynamics_Modeling)
111. Guiding organs-on-chips towards applications: a balancing act between integration of advanced technologies and standardization - Frontiers, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/lab-on-a-chip-technologies/articles/10.3389/frlct.2024.1376964/full>
112. When artificial intelligence (AI) meets organoids and organs-on-chips (OoCs): Game-changer for drug discovery and development? - The Innovation, 访问时间为 六月 24, 2025, <https://www.the-innovation.org/article/doi/10.59717/j.xinn-life.2024.100115>