

组织器官再生修复的信息解码及有序调控

—— 朱莉娅 9.8

项目指南

- **组织器官再生修复的有序调控与干预策略**

基于再生网络中的关键节点与调控机制，探索综合性生物、物理、化学干预手段，制定高效的再生修复干预策略。鼓励结合AI优化、多组学分析和3D打印等技术，建立面向精准再生与功能重建的技术体系，激活内源性再生能力及靶向调控微环境；进行基于AI与虚拟器官技术的干预策略设计与调试；优化干细胞、类器官、组织工程等技术用于损伤修复及功能重建，构建在体替代组织、器官创新路径，推进至临床试验阶段。

项目名称：人工智能驱动的骨组织精准打印与功能重建研究

- 核心思路：本项目旨在突破传统骨组织工程中“试错法”研究和“开环”制造的局限，创新性地提出并构建一个“AI驱动全流程”的智能骨再生系统。通过将人工智能（AI）技术深度赋能于生物墨水设计（前处理）、打印过程控制（过程中）、功能验证与调控（后处理）三大阶段，实现从支架结构设计、精准打印到功能重建的闭环优化，最终制造出兼具优异力学性能、特定生物学微环境（最优骨诱导性）和高细胞活性的仿生骨支架，为解决大段骨缺损修复难题提供新范式。

研究意义

- 理论意义：将AI赋能生物制造的先进框架（Cell Biomaterials, 2025）引入骨组织工程，推动该领域研究范式从“经验驱动”向“数据驱动”和“模型驱动”的变革。通过揭示打印过程中力学环境与细胞活性的定量关系（Adv. Sci., 2025），并明确骨诱导性的最优结构参数（Biomaterials, 2025），深化对“结构-性能-功能”内在联系的理解。
- 实践意义：解决挤出式生物打印中“打印精度”与“细胞活性”难以兼得的行业痛点。通过闭环控制减少材料浪费和打印失败，显著提高制造效率与成功率。项目产出的智能设计准则和最优打印参数库，可为高性能骨再生材料的开发和标准化生产提供关键技术支持，加速其临床转化。

研究内容

1. 面向力学适配与骨诱导功能协同优化的仿生支架设计（力学性能-吴昊，生物学性能-付任堃）

利用人工智能方法，同时优化支架的宏观结构（力学导向）和微观材料组分（生物学导向），以实现预定的骨诱导功能目标。

2. 多模态感知与多目标协同的实时闭环打印控制方法研究（马超）

集成机器视觉实时监测并分类打印缺陷，同时结合CFD-ML模型在线预测剪切应力对细胞活性的影响，最终通过强化学习算法融合多源信号，动态调整打印参数，实现打印精度与细胞活性的协同保障。

3. 骨支架体内外再生效能评价及多参数系统优化（陈正红）

通过大鼠骨缺损模型验证智能打印支架的成骨效果；整合全流程产生的多模态数据（结构、工艺、生物学性能），构建专用数据库，为骨组织再生效能提升提供数据支撑并反哺AI模型优化。

研究内容一

1. 面向力学适配与骨诱导功能协同优化的仿生支架设计（力学性能-吴昊，生物学性能-付任堉）

骨组织工程支架的成功植入依赖于其与宿主骨组织的力学相容性（避免应力屏蔽）和生物活性（激活内源性再生）。传统设计方法难以协调二者关系，存在试错成本高、周期长、难以个性化等问题。本研究旨在开发一个数据与知识双驱动的智能逆向设计平台，实现支架宏观结构参数到多目标功能的精准映射。

① 多模态高性能支架数据库构建

- **支架三维模型建立**：基于三周期极小曲面（TPMS）等仿生几何拓扑，通过参数化建模与有限元分析（FEA），批量生成具有不同孔隙率（ ξ ）、孔径（ d ）、梁厚等参数的支架模型。（吴昊）
- **力学性能数据库构建**：通过FEA模拟计算其在生理负载条件下的弹性模量、疲劳强度等关键力学指标，确保其与皮质骨/松质骨的模量相匹配。（吴昊）
- **生物功能数据库构建**：通过高通量体外实验（如蛋白质吸附、成骨细胞增殖、ALP活性、成骨基因表达及钙结节定量分析），对打印出的不同结构参数支架进行测试，量化其骨诱导活性，融合多指标形成一个综合的**骨诱导活性评分（Osteoinductivity Score, OIS）**。（付任堉）

研究内容一

1. 面向力学适配与骨诱导功能协同优化的智能仿生支架逆向设计（力学性能-吴昊，生物学性能-付任垚）

② 迁移学习增强的多任务学习（MTL）预测模型建立（付任垚）

以支架的结构参数（ ξ, d ）为输入，构建一个基于共享底层特征的多任务学习神经网络模型，并引入迁移学习策略以提升模型效率与泛化能力，同时并行预测关键目标：支架的弹性模量（ E ）和骨诱导活性得分（OIS）。

③ 多目标逆向设计与智能优化（付任垚）

基于上述高精度MTL预测模型，构建一个多目标优化搜索引擎，采用改进的粒子群优化（PSO）算法（如SCLFPSO或其他改进算法），其适应度函数（Fitness Function）定义为力学误差与生物功能的加权和。

研究内容二

2. 多模态感知与多目标协同的实时闭环打印控制方法研究（马超）

挤出式生物3D打印过程中，打印精度与细胞活性之间存在固有的工艺矛盾：提高打印速度或减小喷头直径可提升精度，但会增大剪切应力，导致细胞活性下降。本研究旨在研究基于多模态感知、智能决策、精准执行的实时闭环控制方法，保障打印结构的几何保真度与细胞存活率。

① 多模态实时感知层构建

- **机器视觉监测**：集成高分辨率工业相机，实时捕捉挤出水凝胶的形态。基于改进的轻量化卷积神经网络（如EfficientNet，与卜方鑫确认所用改进网络）构建在线识别模型，为精准控制提供反馈信号。
- **流体力学模拟**：利用CDF仿真，建立生物墨水的流变参数（如粘度、屈服应力）和实时工艺参数（打印速度 V 、挤出压力 P ）与喷头壁面处的剪切应力之间的关系数据库，通过预先训练好的机器学习模型（如多层感知机MLP），实现打印条件下细胞所受的剪切应力（ τ ）及预测细胞存活率（ $Viabi_pred$ ）的快速预测。

研究内容二

2. 多模态感知与多目标协同的实时闭环打印控制方法研究（马超）

② 智能决策层构建

- 将打印过程的控制问题定义为一个多目标优化问题：在满足最低几何精度要求（ $\Delta D < \Delta D_{\max}$ ）的约束下，最大化预测细胞存活率（ $Viabi_pred$ ）。
- 采用深度确定性策略梯度（DDPG）等深度强化学习算法作为核心决策器，将感知层获取的多源状态信号（状态 $S = [\Delta D, V, P, \tau, Viabi_pred]$ ）作为输入，输出连续的动作指令（动作 $A = [\Delta V, \Delta P]$ ），即打印速度与挤出压力的调整量
- 通过设计奖励函数，构建同时最小化几何误差和最大化细胞活性的策略。

③ 精准控制与测试

- 根据实时计算出的控制指令（ $\Delta V, \Delta P$ ），通过底层运动控制卡和流体控制系统，调整电机的运动速度与挤出机构的压力，实现打印过程的自适应闭环控制。
- 使用骨组织再生常用生物墨水（如海藻酸盐、GelMA）和细胞（如人间充质干细胞hMSCs）进行打印实验，测试并记录打印结构的尺寸保真度、实际细胞存活率、系统从识别偏差到完成修正的响应时间。

研究内容三

3. 骨支架体内外再生效能评价及多参数系统优化（陈正红）

通过系统的体内外实验，定量评价不同设计参数下支架的再生效能，并基于数据挖掘与机器学习，解析“结构-工艺-效能”间的复杂映射关系，从而建立一套驱动多参数协同优化的智能反馈机制。

① 支架体内外实验及骨再生功能评价数据库构建

- 基于逆向设计输出的支架参数，利用打印系统进行测试件制备，于体外进行成骨分化诱导实验，通过高通量成像与检测，快速获取早期成骨活性数据（如ALP活性、胶原分泌）。
- 建立大鼠临界尺寸骨缺损模型，植入不同参数的支架组，采用显微CT（Micro-CT）定量分析新骨体积（BV/TV）、骨矿物密度（BMD）、支架降解率等三维结构参数，通过生物力学测试（如推出试验）或压缩试验，精确测量缺损区域的最大失效载荷、刚度等生物力学参数，评估新生骨组织与宿主骨的整合强度及修复区的力学功能恢复程度，通过硬组织切片及多重染色（如HE、Masson、免疫组化），定量评估新骨长入、血管生成、关键成骨/成血管因子表达等精细生物学结果。

研究内容三

3. 骨支架体内外再生效能评价及多参数系统优化（陈正红）

② 结构及打印参数与再生效能映射关系挖掘与系统优化

- 整合全流程数据，构建结构化数据库：输入参数包括支架结构参数（如孔隙率 ξ 、孔径 d 、拓扑类型）与关键打印工艺参数（如打印速度 V 、挤出压力 P ），输出标签包括生物力学性能（如推出试验失效载荷）、形态学指标（Micro-CT测得的 BV/TV ）、组织学指标（如血管数量、新骨面积百分比），对数据进行标准化、归一化预处理，并针对不同量纲的指标进行特征缩放。
- 采用**极端梯度提升（XGBoost）（该模型是否适用，请查证！）**等高性能集成学习算法，分别训练以各再生效能指标（如失效载荷、 BV/TV ）为目标的预测模型，运用 SHAP（SHapley Additive exPlanations）等可解释性AI技术，对训练好的XGBoost模型进行解析，定量计算输入特征对预测结果的贡献度。
- 将挖掘出的关键规则转化为优化算法中的约束条件或奖励项，将再生效能预测模型以代理模型的形式嵌入到多目标优化器中，修正内部的设计规则和预测模型，使输出方案的性能持续向最优解收敛。

需要完成的内容

- 国内外研究现状及发展动态分析
- 研究内容
- 拟采取的研究方案