特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2026-096

人工细胞介导的免疫界面构建与调控

于小蕾，窦红静
（上海交通大学 材料科学与工程学院，金属基复合材料全国重点实验室，转化医学国家重大科技基础设施（上海），上海 200240）

摘要：免疫细胞通过细胞间接触界面整合抗原识别、共刺激或共抑制及力学信号，界面的分子组成与物理性质共同影响免疫应答。具有微米尺度结构并能够模拟特定细胞功能的人工细胞，为重构和调节免疫界面提供了可控体系。本文总结人工细胞的区室化构建、膜表型重塑、胞质功能及跨膜响应策略，梳理单向免疫调控、免疫相关输入驱动的人工细胞响应和机械互作三类模式。在应用层面，重点讨论人工细胞作为可控模型解析免疫界面机制、作为仿生抗原呈递平台用于体外免疫细胞训练与制造，以及作为体内局部免疫通信与调控节点的潜力。最后，展望人工细胞由局部界面研究向多细胞免疫协同拓展，以及结合人工智能和单细胞多组学解析互作异质性的可能路径。人工细胞正由静态仿生载体逐步发展为能够参与天然免疫信息交流的功能单元，为免疫机制研究和精准免疫调控提供新的合成生物学工具。

关键词：人工细胞；免疫界面；区室化构建；人工—免疫信号交流；机械力免疫

中图分类号：Q939.9；Q789　　**文献标志码：**A

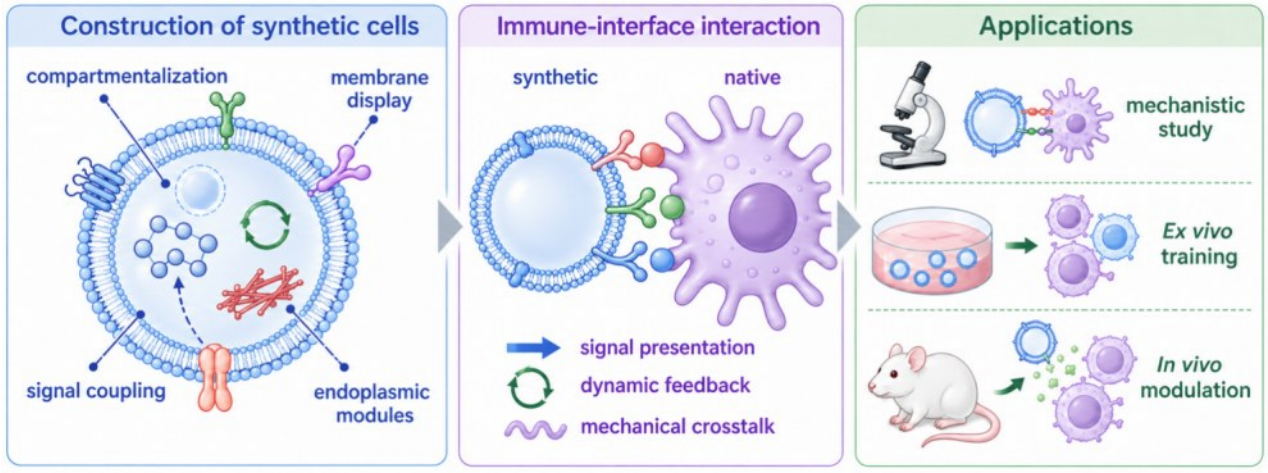
Construction and Regulation of Immune Interfaces Mediated by Artificial Cells

YU Xiaolei，DOU Hongjing
（*School of Materials Science and Engineering*， *Shanghai Jiao Tong University*， *State Key Laboratory of Metal Matrix Composites*， *National Center for Translational Medicine*， *Shanghai 200240*， *China*）

Abstract: Immune responses depend on direct cell-cell contacts where antigen recognition, co-stimulatory and co-inhibitory signaling, and mechanical cues are coordinated. The molecular organization and biophysical properties of these interfaces shape immune activation and functional outcomes. Synthetic cells assembled from nonliving components, with cell-sized compartmentalized architectures and selected cell-like functions, offer experimentally tractable systems for reconstructing such interfaces. Their membrane composition, internal biochemical reactions, and mechanical properties can be tuned separately, allowing specific features of natural immune communication to be examined without the full complexity of living cells. In this Review, we discuss advances in bottom-up synthetic cell

收稿日期：XXXX-XX-XX 修回日期：XXXX-XX-XX
基金项目：上海市科技计划项目（25J22800600）、上海交通大学STAR计划（20240303）；上海协同创新专项基金（HCXBCY-2024-031）
引用本文：于小蕾，窦红静. 人工细胞介导的免疫界面构建与调控[J]. 合成生物学，2026，7. DOI：10.12211/2096-8280.2026-096
Citation：YU Xiaolei，DOU Hongjing. Construction and Regulation of Immune Interfaces Mediated by Artificial Cells[J]. Synthetic Biology Journal，2026，7. DOI：10.12211/2096-8280.2026-096

construction, focusing on membrane – interior compartmentalization, engineering of immunologically relevant membrane phenotypes, intracellular reaction networks, and transmembrane sensing and signaling. We then examine three modes of synthetic cell – immune cell interaction: unidirectional presentation of activating or inhibitory cues, responses of synthetic cells to immune-related chemical inputs, and force-dependent interactions at contact interfaces. Together, these studies illustrate how ligand distribution, membrane mobility, cell deformability, and internal processing capacity can influence the signals received by immune cells, while highlighting the limited integration of real-time immune sensing with feedback regulation. We further assess potential applications in three areas: controllable models for dissecting receptor cooperation and immune synapse mechanics; biomimetic antigen-presenting platforms for ex vivo activation, expansion, and manufacturing of therapeutic immune cells; and locally deployed synthetic cells for modulating immune activity in diseased tissues. Finally, we consider the challenges of sustaining dynamic functions, coordinating bidirectional communication, and extending individual interfaces to mixed communities of synthetic and natural cells. We also discuss how artificial intelligence and single-cell multi-omics may help resolve heterogeneity and connect interface properties to cellular outcomes, alongside the need for standardized characterization and biosafety evaluation. Continued progress may transform synthetic cells from static biomimetic carriers into interactive units that complement natural immune communication and provide new tools for mechanistic immunology and precision immunomodulation.



Keywords: artificial cells; immune interfaces; compartmentalized assembly; artificial cell – immune cell communication; immune mechanobiology

1 人工细胞从仿生载体向免疫互作单元发展

免疫系统的功能依赖于细胞与细胞之间的信号交流。这种交流既涉及细胞外可溶性因子的扩散和细胞内部的信号网络，也发生于高度组织化的免疫细胞互作界面[1, 2]。该界面在独立的细胞之间建立直接接触，将生化识别与物理力学作用联系起来。受体与配体的空间组织、分子聚集及刚度、黏弹性和膜张力等界面性质，共同参与免疫细胞的识别与功能输出[3, 4]。研究这些因素之间的联系，有助于理解免疫应答的调控机制，并为过继性细胞治疗的优化提供依据[5, 6]。

天然免疫系统具有较高的复杂性，不同界面变量往往同步变化，限制了传统方法对单一因素的解析[7]。随着合成生物学的蓬勃发展，自下而

上（bottom-up）构建的人工细胞可通过组分自组装与表面功能化，在细胞尺度上组织识别分子、反应区室和力学结构[8, 9, 10]。其可设计性使研究者能够控制互作一方的表型，考察特定配体、膜流动性或形变能力对免疫响应的影响。已有体系能够模拟抗原呈递或病原体接触等过程；在这些条件下，人工细胞可作为天然细胞的简化替代物，与免疫细胞建立可测量的仿生互作。进一步整合胞内响应和界面输出，有望扩展其免疫调控功能。

本文围绕人工细胞介导的免疫界面构建与调控展开论述。首先介绍细胞尺度区室、膜表型、胞质反应和跨膜响应的构建策略；随后分析单向信号呈递、输入驱动的人工细胞响应及机械互作，并区分已在免疫体系中验证的功能与可供借鉴的非免疫模块；最后讨论其在机制研究、体外免疫细胞制造和临床前体内调控中的应用，以及由界面研究向多细胞协同、单细胞数据整合和临床转化发展的条件。

2 人工细胞的构建与免疫表型模拟

模拟天然细胞结构与功能的人工细胞，由非生命组分组装形成，具有细胞尺度的空间组织，并能够执行抗原呈递、信号响应、代谢转化或接触力传递等特定功能。人工细胞尚无适用于所有研究方向的统一定义。围绕免疫界面构建，本综述将其纳入范围限定为具有微米尺度尺寸、模拟天然细胞结构且具有可验证细胞功能的人工合成材料，包括脂质或聚合物囊泡、包膜凝聚体、核酸区室，以及能够重构抗原呈递或靶细胞接触功能的微米凝胶体系[11, 12, 13, 14]。仅有细胞尺寸并不足以构成这一功能性模拟；独立纳米递送颗粒和宏观凝胶支架不作为具体案例展开。不同体系可以侧重膜呈递、内部反应或力学仿生，不要求同时具备完整的胞内反应网络。

人工细胞的构建以特定免疫功能所需的关键组分为起点。外层界面承担识别、黏附和物质交换，内部区室可提供反应限域、代谢处理或力学支撑。对于单向刺激型人工抗原呈递细胞，表面配体与界面物性的重构即可支持功能研究；对于响应型人工细胞，还需进一步建立外界输入、内相处理与输出之间的耦合。以下分别讨论这些构建环节，其在同一免疫体系中的集成程度将在后文结合具体证据说明。

2.1 人工细胞的膜—质区室化构建

天然免疫细胞的接触界面受到膜与胞质协同组织的调节。以T细胞免疫突触为例，T细胞受体（T cell receptor，TCR）微簇与肌动蛋白运动相联系，黏附分子的空间分布则有助于稳定接触区域[15, 16, 17, 18]。在膜内侧，LAT及其结合蛋白通过多价相互作用形成信号凝聚体[19]。McAffee等在重构的T细胞识别体系中发现，单次肽—主要组织相容性复合物（pMHC）与TCR结合事件即可诱导离散LAT凝聚体，其形成与配体结合动力学相关[20]。这一结果说明，膜上识别可通过近膜分子组装转化为具有时间特征的胞内信号，为设计人工细胞的膜—质耦合提供了参照。

人工细胞边界的形成主要依赖两亲分子的疏水作用、聚电解质之间的静电络合、氢键或主客体识别，也可借助微液滴或微颗粒模板完成界面组装。脂质双层适于重构流动膜和膜锚定配体，聚合物囊泡通常具有较高的结构稳定性，而蛋白质、多糖或核酸壳层便于引入可设计的结合位点[13, 14]。用于免疫互作时，应同时考察膜流动性、通透性、环境稳定性及内相兼容性。交联程度提高虽可能改善结构保持，却也可能限制配体侧向移动或跨膜交换，因此稳定性与动态功能需要分别测量。

膜材料与内相之间的相互作用能够共同调节人工细胞的空间组织。Ji等以复凝聚微液滴为内核，在其表面组装金属有机框架（MOF）多孔膜，利用膜的孔隙及表面化学组织生物大分子，进一步整合膜结合蛋白模拟物和人工细胞器，并实现人工细胞间通信及组织化组装[21]。另一项研究以结构化多糖层包覆复凝聚体，提高其胶体稳定性，保留选择性物质交换，并通过酶触发壳层变化调节细菌内化[22]。这些工作支持膜—质协同设计，但尚未直接验证抗原识别或免疫细胞反馈功能。

内相凝聚也会改变人工细胞的反应条件。Mukwaya等在半透性多糖微囊中利用外源ATP诱

导内部大分子凝聚，并将相态由液态进一步调节至凝胶样状态[23]。研究中，内相酶活性高于游离体系，但随凝聚进一步增强而下降，DNA链置换反应也受到抑制。这提示封装量与有效反应能力并不等价。面向免疫响应模块，需要同时控制反应物分配、扩散和凝聚程度，并验证这些参数对感知阈值与输出持续时间的影响。

2.2 人工细胞膜表型的仿生构建

免疫细胞膜的生化表型由抗原识别分子、共刺激或共抑制配体、黏附分子和趋化相关分子共同组成。各组分的密度、比例、取向和侧向流动性决定了受体能否在接触面形成有效的活化微簇，进而影响免疫细胞的激活阈值与命运分化。在构筑人工细胞时，通常借助脂质锚定、亲和素-生物素桥连、点击化学、共价偶联或直接插入重组膜蛋白等手段，在膜表面呈递这些关键功能分子。为了在不同尺寸与形态的仿生体系间建立科学、准确的功能比较基准，材料界面的设计不仅要精细优化分子的偶联效率与取向，还必须在定量评估时严格解耦单位面积配体密度与单个人工细胞总负载量这两个核心物理量。

细胞尺度脂质囊泡为膜表型重构提供了实例。Chen等利用微流控制备脂质双层人工抗原呈递细胞（artificial antigen-presenting cells，aAPCs），通过生物素—链霉亲和素连接共同呈递NY-ESO-1肽—MHC复合物、抗CD28和抗LFA-1抗体[24]。在其5天PBMC共培养实验中，人工APC与T细胞比例约为1：17，观察到抗原特异性$CD8^+$ T细胞约233倍扩增、$CD4^+$ T细胞约16倍扩增及IFN-γ分泌增加。具有不同膜状态和抗原组成的对照支持细胞尺度和膜流动性对刺激效果的影响。

除了生化配体的修饰，膜表型还包括流动性、曲率、刚度和形变能力。Burgstaller等在微米级聚二甲基硅氧烷（PDMS）油滴表面组装脂质双层，以可移动的抗CD3和抗CD28抗体刺激T细胞[25]。该体系促进了IL-4和IL-10分泌型、PD-1低表达的调节性$CD8^+$ T细胞扩增，且侧向配体移动可减弱不同刚度条件下的激活差异。此类表型体现培养界面对分化的影响，不能直接等同于抗肿瘤细胞毒性提高。另一方面，Yu等构建刚度可调的多糖人工病原体，通过巨噬细胞接触实验将人工细胞的力学性质与CD44相关分子离合、伪足形成及促炎响应联系起来[26]。这些结果说明，化学配体与物理参数需要联合标定。

2.3 人工细胞质功能的仿生构建

免疫细胞的胞质将膜受体信号转化为生化反应和结构重排，近膜凝聚体的形成即为其中一类机制[19, 20]。人工胞质的构建相应包含生化处理与力学支撑两个方面：前者利用无细胞表达、酶促反应或核酸线路处理输入，后者借助骨架网络影响形态与界面受力。这些模块已在多种人工细胞中分别实现，但其与免疫识别、免疫调节输出之间的连接仍需逐项验证。

无细胞转录翻译体系使人工细胞能够按编码模板产生蛋白，但反应间竞争和资源消耗会限制运行时间。Tomohara等构建全水相嵌套区室，将DNA与RNA聚合酶富集于内部液滴，并通过mRNA传递连接外层翻译过程，实现转录与翻译的空间分离[27]。另一类最小细胞研究将酶促氧化反应、聚苯胺信息聚合物的合成及膜增长相耦合，在外部供料和渗透压调节下实现多轮囊泡增殖[28]（图1(a)）。这些研究表明，仿生人工胞质需具备对信号输入、能量供给与物质交换的整合能力，仅靠单一的表达模块难以支撑持久且复杂的类免疫响应。

核酸网络为人工细胞的信息处理提供了可编程方案。Samanta等构建具有液态DNA内相与凝胶样DNA壳层的人工细胞，以脱氧核酶（DNAzyme）处理输入信号，生成的产物进一步触发壳层链置换和细胞间组装[29]（图1(b)）。Liu等利用温度可切换的DNA—聚合物相分离，在DNA人工细胞内部形成疏水区室并增强双分子反应[30]。这些研究分别验证了信号转换与反应微环境调节；将其用于免疫过程，还需把核酸输入替换或连接为实际免疫信号，并将输出接入可测量的免疫功能。

人工骨架可将区室内的分子组装转化为结构输出。Tran等在脂质囊泡内转录RNA折纸单元，

使其自组装为微米级纳米管，并通过适配体功能化实现近膜定位及膜形变[31]。Daly等利用多肽—DNA交联网络调节骨架束的几何结构、区室内定位与载荷募集，并在细胞尺度液滴中诱导温度依赖的形变[32]。这些可设计骨架提供了控制人工细胞形态和内相分布的手段，相较于传统的惰性聚合物填充物，这种高度可编程的仿生骨架网络更易于与跨膜受体及胞内信号网络实现深度耦合。

骨架形成还受到内相黏弹性的影响。Chen等在DNA人工细胞中通过条码富集DNA组装单元，并利用光、分子和代谢开关控制骨架形成；所得结构增强了人工细胞的稳定性并支持其与哺乳动物细胞接触[33]。Razavi等则在囊泡内重构化学信号调节的肌动蛋白聚合，观察到非对称组装及膜形变[34]。这些工作为构建可改变界面形态的人工细胞提供了依据；免疫识别后骨架重塑、受力变化与受体响应之间的双向联系，仍属于后续集成目标。

2.4 跨膜信号转导与动态响应

跨膜响应将外部刺激连接至人工细胞内部反应。Søgaard等设计膜锚定合成受体，利用外侧触发基团与自毁性连接臂，将外部酶促刺激转化为L-半胱氨酸信使释放，继而激活囊泡内部的木瓜蛋白酶[35]（图1(c)）。这一设计提供了化学方式的跨膜信号转换，但受体裂解具有消耗性，不能据此推断可逆复位或连续追踪外界信号的能力。用于免疫反馈时，还需建立对具体免疫输入的识别和可调节输出。

相较于受体介导的单次触发，在膜上引入选择性跨膜通道能够为胞内反应源源不断地补充底物，从而赋予人工细胞更持久的动态交互能力。Fan等在巨型囊泡中结合光响应小孔与可封闭大孔，按顺序调节分子进入，驱动酶促级联、肌动蛋白组装和无细胞RNA转录等反应[36]。人工细胞之间也可通过通道调控建立级联信号传递[37]。这种基于物理孔道的跨膜控制策略，不仅赋予了人工细胞精准协调多步复杂反应的节律，也为未来在免疫微环境中实现细胞因子的阶梯式释放和膜配体的动态更替奠定了技术基础。

人工细胞内部输出也可作用于天然细胞。Adir等利用生物发光人工细胞触发真菌孢子形成，并在人工细胞内实现光遗传转录调控和膜侧蛋白募集[38]。全DNA构建的STARM人工细胞则能够在光或离子输入下调节表面功能模块，与哺乳动物细胞接触并影响MET或FGFR1相关信号[39]。这些案例验证了跨体系通信和接触依赖调节，靶细胞主要为非免疫细胞，上述研究尽管并非全部聚焦于免疫系统，但已实现了从信号感知、胞内处理到跨界通信的核心环节。

面向免疫界面的跨膜回路，需要将感知、处理和输出在同一体系中连接，并测量其剂量关系、响应延迟和持续时间。理想输入可包括细胞因子、颗粒酶、代谢物或接触力，输出则可表现为膜配体变化、局部因子释放或力学状态调整。为限制持续刺激，还应考虑资源耗竭后的行为、信号复位及终止机制。现有研究主要验证了其中部分环节，完整免疫反馈的建立仍是发展目标。

3 人工细胞与免疫细胞的交互模式

人工细胞与免疫细胞的交互可由表面接触、可溶性分子交换或界面受力介导，其功能完整程度随体系而异。人工免疫界面的形成，应依据人工细胞诱发的仿生性免疫响应判断：预设识别、黏附或力学特征与接触区域的受体组织、信号转导及效应功能之间，应具有可验证的联系。单纯材料吸附、细胞聚集或非特异性异物炎症不足以支持这一判断。对于病原体仿生体系，促炎响应本身可以是预期功能，关键在于通过空白材料、配体缺失、受体阻断及污染物控制等实验，区分设计的免疫识别与非特异性排斥。已有抗原呈递和多糖人工病原体研究分别提供了直接免疫互作证据[24, 26]。

免疫细胞的组织来源、分化阶段、抗原经历及供者背景均可造成显著异质性。跨组织单细胞图谱已显示，相近细胞类型在不同组织中具有不同状态和克隆组成[40]。人工细胞的优势在于可固定互作一方，重复设置配体密度、流动性、尺寸和黏弹性等条件，再比较免疫细胞的受体募集、Ca^{2+}响应、力学行为及效应功能。通过对同一供者

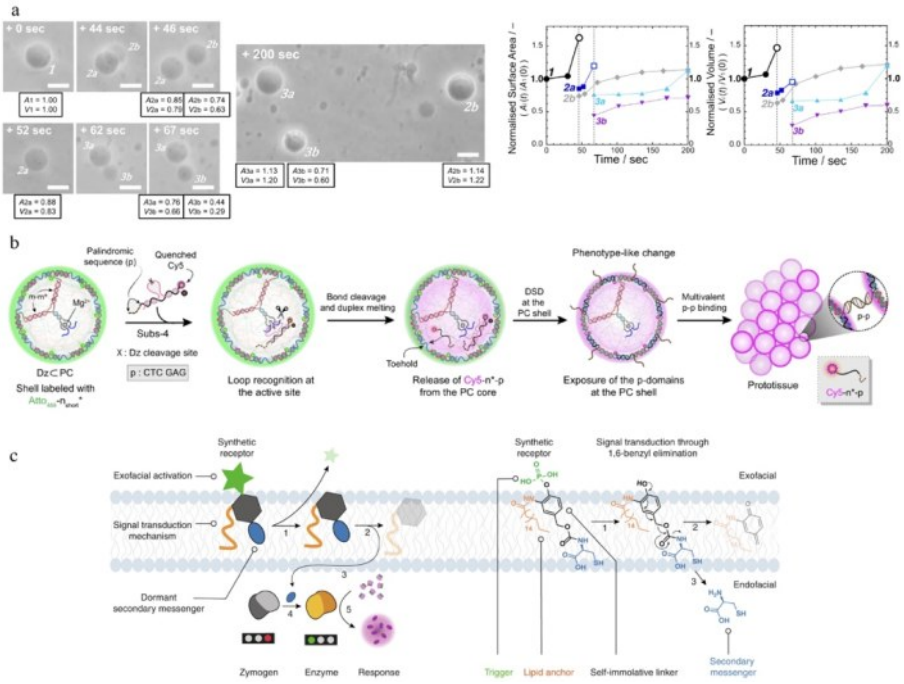


图1 人工细胞膜—质区室、信息处理与跨膜响应的仿生构建

（a） 人工代谢通路耦合聚苯胺信息聚合物合成与囊泡膜增长，支持最小细胞体系的迭代增殖[28]。（b） DNA人工细胞将核酸信号处理连接至表型变化与人工组织组装[29]。（c） 合成受体通过外部酶促触发和信使释放激活囊泡内酶反应[35]。三类体系分别展示可供免疫仿生借鉴的功能模块，并非完整人工免疫界面的验证。

Fig. 1 Biomimetic construction of membrane-interior compartments, information processing and transmembrane responses in artificial cells

(a) Artificial metabolic pathways couple polyaniline information-polymer synthesis to vesicle membrane growth and recursive reproduction [28]. (b) DNA artificial cells link nucleic-acid signal processing to phenotype changes and prototissue assembly [29]. (c) A synthetic receptor couples an external enzymatic trigger to messenger release and intravesicular enzyme activation [35]. These systems demonstrate functional modules rather than complete artificial immune interfaces.

的细胞分群、跨供者重复和不同材料批次交叉验证，可在一定程度上区分界面变量与生物异质性的贡献；这种控制并不能消除异质性，而是使其更便于定量解析。

3.1 人工细胞对免疫细胞的单向调控

免疫应答依赖不同细胞之间连续而有序的信息传递。例如，APC通过抗原识别和共刺激信号启动适应性免疫，活化后的T细胞或自然杀伤细胞随后与靶细胞建立效应界面，并进一步完成细胞毒性杀伤和细胞因子释放[41]。人工细胞可以模拟其中某一类细胞，通过在细胞样区室上重构病原体相关分子、pMHC、共刺激和黏附分子，或者利用内部区室携带免疫调节分子，与免疫细胞建立具有特定信号组成的仿生互作界面（图2(a)）。现阶段，这类研究主要采用预先设定的人工细胞表型向免疫细胞提供单向刺激。其优势在于信号组成及呈递方式可以独立调节，便于分析不同因素对免疫细胞响应的影响，但人工细胞本身通常不会根据免疫细胞的即时状态改变信号输出。

在先天免疫体系中，人工病原体可通过细胞尺度的结构和特定膜组分模拟接触识别。Yu等以透明质酸多糖微囊构建刚度可调的人工细胞，在巨噬细胞接触区域观察到CD44与骨架关联、伪足伸展及分子受力变化；改变人工细胞刚度进一步影响促炎极化[26]（图2(a)）。该体系将可控制的材料变量连接至识别与功能读出，说明人工细胞能够用于分析直接接触中的力学输入。其结论限于所用人工病原体与巨噬细胞体系，不能推及所有吞噬或炎症反应。

人工细胞的内部区室也可在吞噬后向免疫细

胞递送调节分子。López-Cuevas等利用蛋白质—聚合物膜人工细胞递送anti-miR-223，在斑马鱼白细胞及培养的人巨噬细胞中延长促炎状态，并在斑马鱼肿瘤模型中降低肿瘤负荷[42]。同类约2 μm人工细胞装载R848后，可被伤口巨噬细胞摄取并改变组织修复[43]。这里被验证的是识别摄取后的胞内递送与功能改变，人工细胞尚未根据免疫细胞状态自主调整载荷输出，因而属于预设的单向调控。

在适应性免疫中，人工细胞的重要应用之一是重构抗原呈递细胞与T细胞之间的免疫突触。Chen等的脂质双层人工APC支持T细胞接触、细胞因子分泌和扩增[24]；Burgstaller等的PDMS液滴支撑膜体系进一步将配体侧向移动与$CD8^+$ T细胞分化表型联系起来[25]。前者侧重抗原相关刺激，后者采用抗CD3/CD28介导的多克隆刺激，两者不能视作相同的抗原识别条件。比较其调控效果时，需要区分受体刺激方式、培养背景与功能终点，避免仅按扩增倍数评价人工界面的优劣。

这些单向互作体系能够在可控界面上组织识别、共刺激、黏附或载荷递送，便于分析预设输入如何影响免疫细胞。其局限在于输出主要由制备时的组成和释放过程决定。免疫细胞的反馈是否能被人工细胞感知，并进一步改变刺激信号，需要在同一互作体系中另行证明。

3.2 免疫相关输入驱动人工细胞反馈

免疫细胞激活伴随细胞因子、炎症介质和代谢物的变化，这些输入还会反过来调节免疫细胞状态[44, 45, 46]。如果人工细胞能够感知这些由天然细胞产生的信号，并相应改变自身的分子表达、物质释放或表面表型，其与免疫细胞之间的互作便不再局限于预先设定的单向刺激，而能够随局部免疫状态的变化进行动态调节。目前，直接以免疫细胞分泌物或细胞接触来驱动人工细胞，并进一步反馈调控免疫细胞的完整体系仍较少，但围绕免疫相关小分子、代谢物以及外源刺激建立的响应型人工细胞，已经分别验证了这一过程所需的关键功能。

Dwidar等将组胺结合RNA适配体设计为翻译调控核糖开关，并与无细胞表达体系封装于脂质囊泡[47]。外源组胺可启动蛋白表达，进一步控制成孔蛋白介导的小分子释放或人工细胞自毁。组胺与免疫炎症过程相关，因此可作为候选输入，但该研究主要使用外加组胺验证响应，并未完成肥大细胞分泌、人工细胞感知及免疫效应回调的连续验证。其意义在于提供可连接免疫相关化学输入的人工细胞模块。

代谢输入可在天然细胞与人工细胞之间建立物质耦合。Hu等在蛋白质微囊内封装乳酸氧化酶与丙酮酸脱羧酶，使肿瘤细胞产生的乳酸经丙酮酸转化为乙醛，并影响肿瘤细胞存活[48]。该体系在二维培养和三维肿瘤球中验证了双向代谢物交换，虽然并非直接感知免疫细胞信号，但其重要意义在于证明，人工细胞可以直接利用天然细胞产生的内源性代谢物作为功能启动条件，而不依赖人为施加的外部刺激。

蛋白质信号感知的进展也为免疫输入的拓展提供了条件。Vezeau等在无细胞表达体系中，将蛋白结合RNA适配体转化为识别人IL-32γ、单体C反应蛋白等分子的核糖开关[49]。该研究说明由免疫细胞分泌的细胞因子或炎症相关蛋白可以作为无细胞基因线路的直接输入。将这类蛋白感知模块与人工细胞的跨膜运输、基因表达和分泌体系结合，有望进一步实现对免疫细胞状态更加直接的读取。

研究表明，人工细胞对天然细胞信号的响应已从小分子扩展到代谢物、胞外酶及蛋白信号，并可进一步引发蛋白表达、物质释放、膜表型变化或胞内反应。这些结果分别建立了环境信号驱动人工细胞响应和人工细胞调控天然细胞两类基本过程（图2(b)）。未来的研究可以在同一实验中连续记录天然免疫信号、人工细胞响应和免疫细胞功能变化，并通过输入或输出阻断验证反馈关系。对于依赖有限表达资源或不可逆释放的体系，尤其应区分一次性触发与可复位、多轮运行的动态调节。

3.3 机械互作与力学信号耦合

直接细胞接触使免疫界面呈现明显的力依赖

特征[41, 50]。细胞骨架重排、膜运动与形变共同参与受体识别和效应功能[51, 52]，T 细胞形成免疫突触时也伴随力学重塑[53]。Li 等发现，PD-1 抑制功能依赖配体所提供的机械支撑；低受力范围内可形成延长结合寿命的捕获键，而进一步受力则改变其解离行为[54]（图 2(c)）。该研究提供天然免疫受体的机制依据，其测力平台不应直接归类为完整人工细胞。人工细胞设计可据此同时控制配体结合与承力条件。

人工细胞进一步支持单细胞尺度的免疫力学研究。kpiCells 可通过膜表型与内相力学参数的调节，结合分子张力探针和原子力显微镜，分别表征 TCR 尺度受力及单个细胞对之间的作用力[55]。黏弹性人工抗原呈递细胞 SynVACs 则以细胞尺度藻酸盐微凝胶模拟 APC 受力后的应力松弛，影响 T 细胞扩增与分化[56]。两类结果分别说明人工界面可作为免疫界面中的力学测量工具和刺激条件。

主动形变模块为进一步研究双向受力提供了可能。囊泡内化学调节的肌动蛋白聚合可产生非对称膜形变[34]，肌动蛋白—肌球蛋白网络与膜的耦合强度及网络连接程度，则影响膜泡形成和对称性破缺[57]。这些体系验证了人工骨架到膜形态的输出，为未来可调节接触形态的人工细胞提供构建模块。

免疫界面的力学分析需要同时考虑分子受力、接触区形变和细胞整体响应，并将其与 Ca^{2+} 信号及效应功能关联。现阶段，直接免疫互作、免疫相关分子感知和非免疫力学模块构成不同证据层次；对这些体系的比较应保留各自的验证范围。表 1 归纳本章涉及的主要人工细胞案例及候选感知、形变模块。

4 人工细胞在免疫调控中的应用

人工细胞通过可控表型和细胞尺度的接触结构，为免疫界面机制研究与调控提供了不同应用路径。其一是替代天然互作一方，独立改变配体、空间组织或力学参数；其二是模拟 APC，用于体外免疫细胞激活、扩增及功能塑造[58]；其三是在临床前动物模型中建立局部刺激与支持位点[59]。由体外模型向细胞制造和体内应用推进时，评价重点也需要从单项功能扩展至可重复性、稳定性与安全性。

4.1 人工细胞作为可调控模型重构和解析免疫界面

真实免疫界面的形成通常伴随多种受体、配体、膜结构和细胞骨架的同步重排，其中一个变

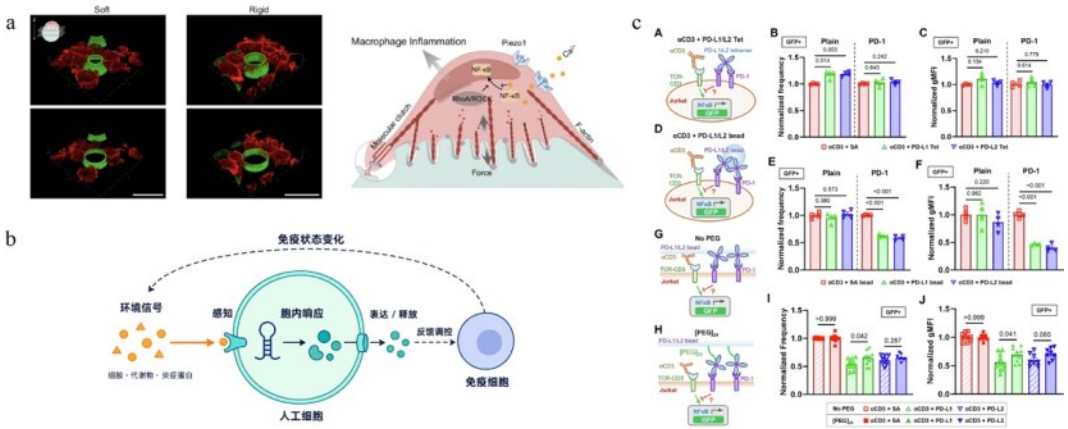


图 2 人工细胞对免疫细胞的单向重编程与免疫界面的力学信号耦合

（a） 人工病原体调节巨噬细胞的促炎响应[26]。（b） 环境感知人工细胞与免疫反馈。（c） 游离 PD-L1/PD-L2 四聚体产生的 PD-1 抑制有限，表面锚定配体可通过机械支撑促进 PD-1 信号[54]。

Fig. 2 One-way immune-cell reprogramming by artificial cells and mechanical coupling at immune interface

(a) Artificial pathogen-like cells modulate macrophage proinflammatory responses [26]. (b) Environmental perception artificial cells and immune feedback. (c) Soluble PD-L1/PD-L2 tetramers induce limited PD-1 inhibition, whereas surface-anchored ligands provide mechanical support for PD-1 signaling [54].

表1 人工细胞的交互方式及功能验证范围

Table 1 Interaction modes and functional validation of artificial cells

人工细胞及材料组成	交互方式	输入信号	输出信号或响应	靶细胞或验证对象	主要功能与证据范围
脂质双层囊泡；生物素化膜及表面蛋白[24]	接触呈递	NY-ESO-1/pMHC、抗CD28及抗LFA-1	T细胞扩增、IFN-γ分泌	PBMC中的T细胞	抗原相关刺激；直接免疫互作
PDMS微液滴支撑的脂质双层[25]	可移动配体呈递	膜锚定抗CD3/CD28及界面物性	扩增、IL-4/IL-10分泌及PD-1表型变化	人$CD8^+$T细胞	多克隆刺激与调节性表型；直接免疫互作
透明质酸多糖微囊人工病原体[26]	识别与力学接触	透明质酸/CD44相互作用、可调刚度	伪足、受力及促炎状态变化	巨噬细胞	接触力学与炎症响应；直接免疫互作
蛋白质—聚合物膜人工细胞；anti-miR-223载荷[42]	吞噬后递送	预装反义核酸	延长促炎状态、改变肿瘤负荷	斑马鱼白细胞及培养的人巨噬细胞	胞内重编程；体内证据来自斑马鱼
蛋白质—聚合物膜人工细胞；R848载荷[43]	吞噬后递送	预装TLR7/8激动剂	促炎状态及组织修复变化	斑马鱼及培养的人巨噬细胞	效应依赖感染与组织背景
脂质囊泡；组胺核糖开关和无细胞表达体系[47]	化学输入响应	外加组胺	蛋白表达、成孔释放或自毁	人工细胞内部；未验证免疫细胞回调	免疫相关分子感知模块
膜—质仿生多糖人工细胞kpiCells[55]	接触与力学测量	表面刺激配体、可调力学参数	T细胞响应及分子/细胞尺度力学读出	T细胞	免疫突触机制测量；直接免疫互作
细胞尺度藻酸盐微凝胶SynVACs[56]	黏弹性界面刺激	表面激活信号与应力松弛	扩增、分化及CAR-T制造质量变化	人T细胞及CAR-T细胞	体外制造；效力经小鼠模型评价

量的改变往往同时引起多种细胞表型和下游信号的变化。因此，无论采用基因敲除、过表达还是药理干预，都较难在完整细胞中长期维持其他界面条件不变、并独立考察某一空间或力学因素的作用。人工细胞则可以从可控的少数组份出发，在保持其余条件相对恒定的情况下分别改变不同界面性能，并直接评估免疫细胞的信号和功能响应。这种自下而上的重构方式能够将天然细胞中高度耦合的表型进行拆分，为判断特定界面因素是否足以引起免疫响应提供更直接的实验依据。

在分子和膜界面尺度上，人工膜体系正在由传统二维支撑膜向具有细胞几何形态的三维接触模型发展。Ragaller等分别建立了全人工界面以及T细胞—人工细胞的半人工三维界面，在保持接触界面和膜环境可控的条件下，分别考察蛋白质和糖萼组分在细胞接触区域的重新分布[60]。通过在相同MHC分子上呈递不同亲和力的抗原肽，研究者进一步比较了抗原质量变化对界面分子排布和T细胞激活的影响；同时发现，不同膜蛋白以及不同类型的糖链在接触区域表现出选择性的富集或排斥。因此，这类三维重构体系能够将抗原亲和力、膜组分以及糖萼排布分别进行调节，从而直接观察它们如何共同塑造免疫突触的空间组成。

人工细胞进一步嵌入三维组织模型后，还可用于解析多个界面信号之间的协同作用。Piernitzki等将具有流动脂质膜的人工细胞稳定整合至胰腺癌等肿瘤细胞形成的三维肿瘤球中，使其在组织内部占据类似浸润细胞的位置，并通过人工细胞表面呈递确定密度的免疫受体胞外结构域，建立人工肿瘤免疫微环境（ART-TIME）[61]（图3(a)）。在该体系中，研究者固定PD-1的呈递水平，并分别加入CD2、CD27、CTLA-4、CD40L、LAG3、ICOS或TIGIT，从而能够在相同三维组织背景下逐一比较信号间的协同。结果显示，PD-1与CD2共同呈递较单一信号引起更多差异表达基因及不同的磷酸化响应；这种协同反向信号进一步促进肿瘤细胞释放CCL2和可溶性PD-L1，使肿瘤球形成免疫抑制相关的分泌表型，并降低后续T细胞的活化程度。值得注意的是，游离形式的PD-1与CD2并不能产生相同效应，表明该机制依赖于具有细胞样空间组织的接触界面。由此，人工细胞不再只是三维培养体系中的填充组分，而能够作为具有确定表型的替代细胞，逐一重构天然肿瘤微环境中难以分离的受体协同作用。

可变形人工细胞为免疫界面的力学研究提供了另一类路径。de Jesus等将具有可调尺寸和刚度的水凝胶微米人工细胞进行表面功能化，以重构靶细胞接触，并通过三维牵引力成像比较免疫细胞的施力方式[62]。T细胞突触总体呈压缩性，巨噬细胞吞噬则表现为牵拉与夹持；谱分解将较强

压缩、局部突出及复杂不对称形态与细胞毒性联系起来。尺寸和刚度变化还会改变这些受力模式。

近期，Yu等进一步将具有可调生化和力学表型的仿生人工细胞（kpiCells）与原子力显微镜结合，将单个人工细胞固定于无针尖AFM悬臂上，并以其模拟抗原呈递细胞与单个T细胞建立仿生免疫突触，从而直接记录细胞接触过程中动态变化的细胞间作用力[55]（图3(b)）。通过改变人工细胞的力学性质，研究者发现不同界面条件可形成具有差异的单细胞力学特征，并与T细胞激活程度及激活阈值相联系；进一步结合膜表面的DNA分子张力探针，还可将整体细胞间作用力与TCR受体尺度的皮牛级受力进行关联。这一策略使人工细胞不仅能够作为具有确定表型的仿生互作对象，还可进一步转化为直接表征细胞间机械信号的力学探针，为在接近真实细胞—细胞接触的条件下连接受体受力、界面力学与免疫功能提供了新的定量研究手段。与前文所述PD-1受力依赖性以及人工病原体的刚度感知研究相结合，这些模型正在推动免疫界面的力学研究由单一材料参数比较，走向多尺度机械信号的动态定量解析。

因此，人工细胞作为机制研究模型的核心价值，在于能够在接近天然细胞接触方式的条件下建立可重复的参数扰动。随着模型由单一膜界面进一步扩展至三维组织以及可动态形变的人工细胞，研究对象也可由单个受体逐步拓展到受体协同、糖萼组织、界面力学和组织空间效应。

4.2 人工细胞作为体外免疫细胞训练和制造平台

CAR-T、TCR-T及其他过继性免疫细胞治疗通常需要在体外完成细胞激活、遗传修饰和大规模扩增[63，64，65，66]。培养阶段所接受的刺激会持续影响T细胞的分化程度、代谢状态和功能持久性，因此，体外扩增过程并非单纯增加细胞数量，而是在很大程度上决定最终细胞产品的功能质量[67]。目前广泛采用的抗CD3/CD28磁珠具有操作简便和批次稳定等优势，但其刚性表面、固定配体及持续刺激方式与天然APC形成的柔性、动态免疫突触存在明显差异。人工细胞能够在接近天然细胞尺度的界面上同时呈递抗原识别、共刺激及其他调节信号，并进一步控制膜流动性、刚度和黏弹性，为体外培养过程中调节T细胞命运提供了更大的空间[68，69]。

前述脂质双层人工APC支持PBMC体系中的T细胞扩增[24]，可移动配体的柔软人工APC则影响扩增后的细胞因子与PD-1表型[25]。这些结果提示，细胞制造的评价应同时考察数量、分化及效应功能，而不能将低PD-1表达或某一种细胞因子变化单独视为功能改善。不同供者的起始细胞组成与状态，也可能改变同一刺激界面的培养结果。

Liu等构建的黏弹性人工抗原呈递细胞SynVACs，利用约7—9 μm藻酸盐微凝胶的时间依赖形变模拟APC力学特征，并在表面呈递T细胞刺激信号[56]。相较于刚性或弹性对照，其促进人$CD8^+$ T细胞扩增并降低调节性T细胞形成；用于CAR-T制备时，报告的CAR转导效率约为90%，同时提高干细胞样记忆T细胞比例。相应细胞产品在淋巴瘤和卵巢癌异种移植小鼠模型中表现出较好的持续性和肿瘤控制。其制备、表面偶联、力学表征及刺激后去除流程已有专门操作方案[70]。这些结果支持制造工艺的进一步评价，尚不能代替患者样本验证或临床疗效比较。

未来可尝试使刺激条件随培养状态调整，例如以活化相关细胞因子或代谢物为输入，改变共刺激强度或生存支持信号。这类设计有望减少长时间固定刺激造成的过度分化，但目前仍需证明感知和输出可在同一人工细胞中有效耦合，并验证其复位能力、信号终止及对最终细胞产品的影响。

4.3 体内免疫调控节点

将人工细胞用于体内，需要同时处理局部互作与全身暴露。血清蛋白吸附、补体作用及吞噬识别可能改变原有表型，微米尺度的尺寸和形变能力还会影响组织分布与滞留[71]。因此，体外观察到的配体呈递和力学优势，需要结合给药途径、病灶位置及实际接触的免疫细胞重新评价[72]。当前体内证据主要来自特定动物模型，尚不足以支持人工细胞能够普遍重塑全身免疫网络。

局部支持治疗性免疫细胞是一条临床前应用

路径。Li等构建CAR-iNKT细胞靶向的微粒募集与激活系统iMRAS，以细胞尺度藻酸盐人工细胞模拟APC，呈递CD1d/α-半乳糖基神经酰胺及IL-15/IL-15Rα相关支持信号，并结合持续释放设计[59]。该体系在黑色素瘤和淋巴瘤小鼠模型中增强了CAR-iNKT细胞的募集、持续性及肿瘤控制。另一类体内证据来自载荷递送：R848人工细胞在斑马鱼中改变巨噬细胞状态，改善感染性伤口的修复，却可延缓无菌伤口闭合和骨折修复[43]。

人工细胞的体内评价还需追踪结构完整性、界面表型、分布、降解与清除，并将局部免疫变化与全身安全性相联系。对于主动响应型体系，应测量输入消失后的输出衰减、重复给药效应及异常持续刺激。已有局部调控结果为后续研究提供了依据，但长期运行、复杂多细胞反馈及跨疾病适用性仍需进一步验证。

4.4 临床转化与质量控制

人工细胞的临床转化应根据预期用途和主要作用机制确定开发路径，区分体外细胞制造辅料、直接给药材料及与细胞联合使用的产品。用于细胞制造时，应评价人工细胞残留、去除工艺及其对最终细胞产品纯度、活性和效力的影响；直接给药时，则需补充分布、清除、免疫毒性及局部持续刺激的研究。国内开发应遵守适用的药品管理、注册及GMP要求，并在细胞产品层面衔接国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）的相关指导原则；国际开发也应结合目标地区要求，可参考美国食品药品监督管理局（FDA）对CAR-T产品制造控制、可比性和临床前评价的建议[73][74]。这些细胞治疗指南的适用范围不能仅依据人工细胞这一名称推定，应就具体产品及用途与监管机构沟通。

放大制备需要将结构参数转化为可检测的关键质量属性。除尺寸分布、配体密度与活性外，还应纳入膜完整性或通透性、刚度与黏弹性、载荷或酶活性及释放动力学，并采用与预期作用机制一致的免疫功能试验评价批次一致性。微流控制备、交联和偶联过程的变化，应在物理化学表征与功能效力两方面进行可比性评价。SynVACs的制备和表征方案提供了工艺基础[70]；具体关键参数及其可接受范围，仍需针对拟开发产品建立。质量风险管理可参考ICH Q9（R1）的原则[75]。

稳定性评价应覆盖储存、运输、复溶和实际使用条件，同时检查结构保持、配体失活、内相反应衰减及信号泄漏，避免仅以粒径不变推断功能稳定。微米人工细胞通常不宜未经验证地采用终端除菌过滤，应根据体系特点建立无菌制备、污染控制和无菌检测程序，并评价内毒素、残留溶剂、交联剂及游离活性组分。对于接触活细胞或使用生物来源组分的流程，还需开展相应微生物风险评估。最终放行标准应同时体现身份、纯度、安全性和机制相关效力，并在多供者、动物模型及后续临床研究中逐步验证其可预测性[73][74]。

5 总结与展望

人工细胞通过细胞尺度结构、可设计表面和可调内部组成，为免疫界面构建提供了可控体系。已有研究在抗原呈递、吞噬后的功能调节和接触力学方面形成直接免疫证据，并拓展至体外免疫细胞制造及特定动物模型中的局部支持。与此同时，胞质逻辑、跨膜转导和主动形变的部分关键进展仍来自非免疫体系。现阶段的主要成果是对局部界面及其功能模块的重构，持续感知、处理、可逆反馈与安全终止在同一人工细胞中的集成仍不充分。

免疫反应包含多种细胞、可溶性分子及组织之间的协同，其启动、放大与消退由正负反馈共同调节。界面性质固然重要，却不足以单独解释全身应答、组织损伤或治疗差异。本综述主要围绕人工细胞与免疫细胞的局部互作，相关结论因而具有这一尺度的局限。人工细胞领域仍在发展，后续可逐步从单一接触对拓展至APC、T细胞、髓系细胞及组织细胞构成的多细胞体系，分析局部界面变化如何影响募集、效应维持和炎症消退。人工细胞与肿瘤细胞的三维共组装[61]及体内CAR-iNKT支持体系提供了初步条件，尚需进一步加入反馈完整的免疫细胞群体[59]。

维持与终止机制是由短时刺激走向持续调控的基础。人工细胞可通过底物补给、受体更新和

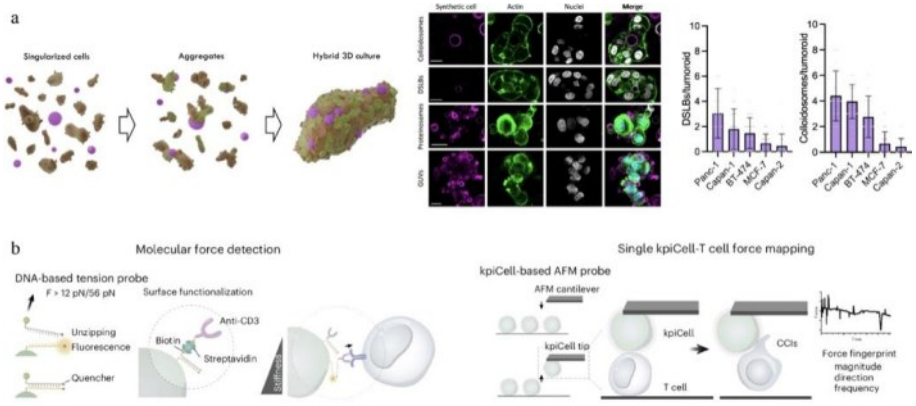


图3 人工细胞用于解析界面协同生化与力学信号

（a） 在ART-TIME三维模型中肿瘤细胞与人工细胞共自组装为稳定的杂合三维肿瘤样组织，形成可控的人工肿瘤微环境[61]。（b） kpiCell模型用于解析T细胞免疫突触界面中的力学转导机制[55]。

Fig. 3 Artificial cells are used to analyze the interface's collaborative biochemical and mechanical signals

(a) In the ART-TIME three-dimensional model, tumor cells and synthetic cells co-self-assemble into stable hybrid three-dimensional tumor-like tissues, forming a controllable artificial tumor microenvironment [61]. (b) The kpiCell model is used to analyze the mechanical transduction mechanism at the interface of T-cell immune synapses [55].

受控通透性延长作用，但持续输出也可能造成过度激活。天然T细胞通过突触处TCR相关微囊泡释放和受体外排等过程调节跨细胞信号及终止接触[76, 77]，提示人工界面也需要考虑刺激后脱离与功能关闭。未来应在免疫输入驱动下测量多轮响应及其复位，判断反馈是否随免疫阶段改变，而非仅记录一次终点输出。

单一人工细胞难以承担全部免疫任务，群体分工可为复杂功能的实现提供路径。人工DNA细胞已能通过可扩散信号形成具有不同功能的人工组织[29]，但其与天然免疫协同仍存在距离。后续可将感知、信号整合和局部输出分配至不同人工细胞亚群，再与天然细胞共同构建时空受限的交流网络。相关评价应同时记录亚群比例、信号扩散、串扰及少数异常单元的影响，并先在可控共培养和动物模型中验证，再逐步考察不同来源的人免疫细胞。

免疫细胞的高度异质性要求从群体平均值转向单细胞分布。人工智能（artificial intelligence，AI）可为高通量互作表征提供辅助：结合微流控配对、并行活细胞成像和Cellpose 2.0等可适配分割模型，未来可对人工细胞—免疫细胞接触进行自动分割与轨迹关联，提取接触时长、界面形态、受体聚集及Ca^{2+}轨迹，再与配体密度、刚度和黏弹性等已标定输入关联[78]。通过在同一人工细胞条件下比较不同亚群和供者，并在模型中区分材料批次、供者背景和细胞初始状态，有望识别群体均值掩盖的响应亚群。模型仍需以人工标注和独立供者样本检验，避免把批次差异误判为生物规律。

进一步整合单细胞多组学，有望将界面表型与细胞内状态联系起来。人工细胞对天然APC的结构和功能模拟，使配体组合、表面密度及力学指标可以建立对应关系；未来可利用条码或索引记录这些已知条件，并与互作后的天然免疫细胞转录组、表面蛋白及染色质状态配对。totalVI已支持RNA与表面蛋白数据的联合建模[79]，scGPT等模型为单细胞数据整合与扰动分析提供了候选工具[80]，但均尚需针对人工细胞界面数据验证。此类整合依靠材料条件与活细胞读出的配对，不意味着非生命人工细胞具有与天然细胞等价的转录组。结合CINTER-seq等互作记录策略[81]及LIANA+等通信推断框架[82]，还可探索多细胞免疫过程中的候选协同关系；推断所得网络应通过受体阻断、定向扰动和动态测量检验。随着这些方法与标准化制备、体内安全性评价相结合，人工细胞有望由局部界面模型逐步扩展为解析复杂免疫协调过程的研究工具。

致谢：感谢上海交通大学“2030计划”的支持。

参 考 文 献

[1] DUSTIN M L. T-cell activation through immunological

synapses and kinapses[J]. Immunological Reviews, 2008, 221: 77-89. DOI: 10.1111/j.1600-065x.2008.00589.x

[2] ORANGE J S. Formation and function of the lytic NK-cell immunological synapse[J]. Nature Reviews Immunology, 2008, 8(9): 713-725. DOI: 10.1038/nri2381

[3] JEFFREYS N, BROCKMAN J M, ZHAI Y, et al. Mechanical forces amplify TCR mechanotransduction in T cell activation and function[J]. Applied Physics Reviews, 2024, 11(1): 011304. DOI: 10.1063/5.0166848

[4] CHEN W, ZHU C. Mechanical regulation of T-cell functions [J]. Immunological Reviews, 2013, 256(1): 160-176. DOI: 10.1111/imr.12122

[5] CAI Q, WARREN S, PIETROBON V, et al. Building smart CAR T cell therapies: the path to overcome current challenges [J]. Cancer Cell, 2023, 41(10): 1689-1695. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.08.011

[6] DAGHER O K, POSEY A D. Forks in the road for CAR T and CAR NK cell cancer therapies[J]. Nature Immunology, 2023, 24(12): 1994-2007. DOI: 10.1038/s41590-023-01659-y

[7] BECHTEL T J, REYES-ROBLES T, FADEYI O O, et al. Strategies for monitoring cell-cell interactions[J]. Nature Chemical Biology, 2021, 17(6): 641-652. DOI: 10.1038/s41589-021-00790-x

[8] MANN S. The origins of life: old problems, new chemistries [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2013, 52(1): 155-162. DOI: 10.1002/anie.201204968

[9] GOBBO P, PATIL A J, LI M, et al. Programmed assembly of synthetic protocells into thermoresponsive prototissues[J]. Nature Materials, 2018, 17(12): 1145-1153. DOI: 10.1038/s41563-018-0183-5

[10] GUO J, AGOLA J O, SERDA R, et al. Biomimetic rebuilding of multifunctional red blood cells: modular design using functional components[J]. ACS Nano, 2020, 14(7): 7847-7859. DOI: 10.1021/acsnano.9b08714

[11] KINDT J T, SZOSTAK J W, WANG A. Bulk self-assembly of giant, unilamellar vesicles[J]. ACS Nano, 2020, 14(11): 14627-14634. DOI: 10.1021/acsnano.0c03125

[12] ZHAO C, LI J, WANG S, et al. Membranization of coacervates into artificial phagocytes with predation toward bacteria[J]. ACS Nano, 2021, 15(6): 10048-10057. DOI: 10.1021/acsnano.1c01694

[13] RIDEAU E, DIMOVA R, SCHWILLE P, et al. Liposomes and polymersomes: a comparative review towards cell mimicking [J]. Chemical Society Reviews, 2018, 47(23): 8572-8610. DOI: 10.1039/c8cs00162f

[14] ZHANG Y, CHEN Y, YANG X, et al. Giant coacervate vesicles as an integrated approach to cytomimetic modeling[J]. Journal of the American Chemical Society, 2021, 143(7): 2866-2874. DOI: 10.1021/jacs.0c12494

[15] CHEN H, XU X, HU W, et al. Self-programmed dynamics of T cell receptor condensation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2023, 120(28): e2217301120. DOI: 10.1073/pnas.2217301120

[16] MA V P, HU Y, KELLNER A V, et al. The magnitude of LFA-1/ICAM-1 forces fine-tune TCR-triggered T cell activation[J]. Science Advances, 2022, 8(8): eabg4485. DOI: 10.1126/sciadv.abg4485

[17] FRIEDL P, DEN BOER A T, GUNZER M. Tuning immune responses: diversity and adaptation of the immunological synapse[J]. Nature Reviews Immunology, 2005, 5(7): 532-545. DOI: 10.1038/nri1647

[18] KAIZUKA Y, DOUGLASS A D, VARMA R, et al. Mechanisms for segregating T cell receptor and adhesion molecules during immunological synapse formation in Jurkat T cells[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 104(51): 20296-20301. DOI: 10.1073/pnas.0710258105

[19] XIAO Q, MCATEE C K, SU X. Phase separation in immune signalling[J]. Nature Reviews Immunology, 2022, 22(3): 188-199. DOI: 10.1038/s41577-021-00572-5

[20] MCAFFEE D B, O'DAIR M K, LIN J J, et al. Discrete LAT condensates encode antigen information from single pMHC: TCR binding events[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 7446. DOI: 10.1038/s41467-022-35093-9

[21] JI Y, LIN Y, QIAO Y. Interfacial assembly of biomimetic MOF-based porous membranes on coacervates to build complex protocells and prototissues[J]. Nature Chemistry, 2025, 17(7): 986-996. DOI: 10.1038/s41557-025-01827-7

[22] JI Y, LIN Y, QIAO Y. Plant cell-inspired membranization of coacervate protocells with a structured polysaccharide layer[J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(23): 12576-12585. DOI: 10.1021/jacs.3c01326

[23] MUKWAYA V, YU X, YANG S, et al. Adaptive ATP-induced molecular condensation in membranized protocells[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2025, 122(13): e2419507122. DOI: 10.1073/pnas.2419507122

[24] CHEN J Y, AGRAWAL S, YI H P, et al. Cell-sized lipid vesicles as artificial antigen-presenting cells for antigen-specific T cell activation[J]. Advanced Healthcare Materials, 2023, 12(12): e2203163. DOI: 10.1002/adhm.202203163

[25] BURGSTALLER A, PIERNITZKI N, KÜCHLER N, et al. Soft synthetic cells with mobile membrane ligands for ex vivo expansion of therapy-relevant T cell phenotypes[J]. Small, 2024, 20(37): e2401844. DOI: 10.1002/smll.202401844

[26] YU X, MUKWAYA V, WANG L, et al. Mechano-crosstalk between living and artificial cells[J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 8582. DOI: 10.1038/s41467-025-63581-1

[27] TOMOHARA K, MINAGAWA Y, NOJI H. Artificial cells with all-aqueous droplet-in-droplet structures for spatially separated transcription and translation[J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 627. DOI: 10.1038/s41467-024-55366-9

[28] KURISU M, KATAYAMA R, SAKUMA Y, et al. Synthesising a minimal cell with artificial metabolic pathways[J]. Communications Chemistry, 2023, 6(1): 56. DOI: 10.1038/s42004-023-00856-y

[29] SAMANTA A, HÖRNER M, LIU W, et al. Signal-processing and adaptive prototissue formation in metabolic DNA protocells[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 3968. DOI: 10.1038/s41467-022-31632-6

[30] LIU W, LUPFER C, SAMANTA A, et al. Switchable hydrophobic pockets in DNA protocells enhance chemical conversion[J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(13): 7090-7094. DOI: 10.1021/jacs.3c00997

[31] TRAN M P, CHAKRABORTY T, POPPLETON E, et al. Genetic encoding and expression of RNA origami cytoskeletons in synthetic cells[J]. Nature Nanotechnology, 2025, 20(5): 664-671. DOI: 10.1038/s41565-025-01879-3

[32] DALY M L, NISHI K, KLAWA S J, et al. Designer peptide-DNA cytoskeletons regulate the function of synthetic cells[J]. Nature Chemistry, 2024, 16(8): 1229-1239. DOI: 10.1038/s41557-024-01509-w

[33] CHEN W, SONG S, SAMANTA A, et al. Growing functional artificial cytoskeletons in the viscoelastic confinement of DNA synthetic cells[J]. Nature Chemical Engineering, 2025, 2(10): 627-639. DOI: 10.1038/s44286-025-00289-5

[34] RAZAVI S, WONG F, ABUBAKER-SHARIF B, et al. Synthetic control of actin polymerization and symmetry breaking in active protocells[J]. Science Advances, 2024, 10 (24): eadk9731. DOI: 10.1126/sciadv.adk9731

[35] SØGAARD A B, PEDERSEN A B, LØVSCHALL K B, et al. Transmembrane signaling by a synthetic receptor in artificial cells[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 1646. DOI: 10.1038/s41467-023-37393-0

[36] FAN S, DING L, RENZ B, et al. A synthetic cell microreactor with two types of interacting dynamic DNA-based pores[J]. Nature Chemistry, 2026, 18(7): 1325-1333. DOI: 10.1038/s41557-026-02124-7

[37] YANG Q, GUO Z, LIU H, et al. A cascade signaling network between artificial cells switching activity of synthetic transmembrane channels[J]. Journal of the American Chemical Society, 2021, 143(1): 232-240. DOI: 10.1021/jacs.0c09558

[38] ADIR O, ALBALAK M R, ABEL R, et al. Synthetic cells with self-activating optogenetic proteins communicate with natural cells[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 2328. DOI: 10.1038/s41467-022-29871-8

[39] WANG M, NAN H, WANG M, et al. Responsive DNA artificial cells for contact and behavior regulation of mammalian cells[J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 2410. DOI: 10.1038/s41467-025-57770-1

[40] DOMÍNGUEZ CONDE C, XU C, JARVIS L B, et al. Cross-tissue immune cell analysis reveals tissue-specific features in humans[J]. Science, 2022, 376(6594): eabl5197. DOI: 10.1126/science.abl5197

[41] BASU R, WHITLOCK B M, HUSSON J, et al. Cytotoxic T cells use mechanical force to potentiate target cell killing[J]. Cell, 2016, 165(1): 100-110. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.021

[42] LÓPEZ-CUEVAS P, XU C, SEVERN C E, et al. Macrophage reprogramming with anti-miR223-loaded artificial protocells enhances in vivo cancer therapeutic potential[J]. Advanced Science, 2022, 9(35): e2202717. DOI: 10.1002/advs.202202717

[43] LÓPEZ-CUEVAS P, OATES T C L, TONG Q, et al. Reprogramming macrophages with R848-loaded artificial protocells to modulate skin and skeletal wound healing[J]. Journal of Cell Science, 2024, 137(16): jcs262202. DOI: 10.1242/jcs.262202

[44] PROPPER D J, BALKWILL F R. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2022, 19(4): 237-253. DOI: 10.1038/s41571-021-00588-9

[45] ROMEE R, ROSARIO M, BERRIEN-ELLIOTT M M, et al. Cytokine-induced memory-like natural killer cells exhibit enhanced responses against myeloid leukemia[J]. Science Translational Medicine, 2016, 8(357): 357ra123. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf2341

[46] ZHANG W, HU X, CHENG W, et al. Harnessing nanomaterials to precisely regulate the immunosuppressive tumor microenvironment for enhanced immunotherapy[J]. BMEMat, 2026, 4(1): e70019. DOI: 10.1002/bmm2.70019

[47] DWIDAR M, SEIKE Y, KOBORI S, et al. Programmable artificial cells using histamine-responsive synthetic riboswitch [J]. Journal of the American Chemical Society, 2019, 141(28): 11103-11114. DOI: 10.1021/jacs.9b03300

[48] HU L, PENG W, YU J, et al. Bioactive artificial cells as autonomous metabolic actuators enable bidirectional communication with tumor cells[J]. Journal of the American Chemical Society, 2025, 147(51): 47255-47265. DOI: 10.1021/jacs.5c14609

[49] VEZEAU G E, GADILA L R, SALIS H M. Automated design of protein-binding riboswitches for sensing human biomarkers in a cell-free expression system[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 2416. DOI: 10.1038/s41467-023-38098-0

[50] LIU B, CHEN W, EVAVOLD B D, et al. Accumulation of dynamic catch bonds between TCR and agonist peptide-MHC triggers T cell signaling[J]. Cell, 2014, 157(2): 357-368. DOI:

10.1016/j.cell.2014.02.053

[51] TAMZALIT F, WANG M S, JIN W, et al. Interfacial actin protrusions mechanically enhance killing by cytotoxic T cells [J]. Science Immunology, 2019, 4(33): eaav5445. DOI: 10.1126/sciimmunol.aav5445

[52] HUSE M. Mechanical forces in the immune system[J]. Nature Reviews Immunology, 2017, 17(11): 679-690. DOI: 10.1038/nri.2017.74

[53] JUNG P, ZHOU X, IDEN S, et al. T cell stiffness is enhanced upon formation of immunological synapse[J]. eLife, 2021, 10: e66643. DOI: 10.7554/elife.66643

[54] LI K, CARDENAS-LIZANA P, LYU J, et al. Mechanical force regulates ligand binding and function of PD-1[J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 8339. DOI: 10.1038/s41467-024-52565-2

[55] YU X, MUKWAYA V, YUE M, et al. Decoding mechanoregulation in immunological synapses using biomimetic artificial cells[J]. Nature Methods, 2026, 23(9): 1882-1894. DOI: 10.1038/s41592-026-03199-3

[56] LIU Z, LI Y R, YANG Y, et al. Viscoelastic synthetic antigen-presenting cells for augmenting the potency of cancer therapies [J]. Nature Biomedical Engineering, 2024, 8(12): 1615-1633. DOI: 10.1038/s41551-024-01272-w

[57] MIYAZAKI M, LABONI F S, KIM T. Reconstitution of actomyosin networks in cell-sized liposomes dissects distinct mechanisms of membrane blebbing and symmetry breaking[J]. Science Advances, 2026, 12(31): eaed8818. DOI: 10.1126/sciadv.aed8818

[58] HOU F, GUO Z, HO M T, et al. Particle-based artificial antigen-presenting cell systems for T cell activation in adoptive T cell therapy[J]. ACS Nano, 2024, 18(12): 8571-8599. DOI: 10.1021/acsnano.3c10180

[59] LI Y R, NAN H, LIU Z, et al. Engineering an in vivo charging station for CAR-redirected invariant natural killer T cells to enhance cancer therapy[J]. Nature Biomedical Engineering, 2026. DOI: 10.1038/s41551-026-01629-3

[60] RAGALLER F, SCHNEIDER A M, SJULE E, et al. Studying macromolecular composition in cell-cell interfaces using 3D membrane reconstitution systems[J]. Advanced Science, 2026, 13(31): e22443. DOI: 10.1002/advs.202522443

[61] PIERNITZKI N, GAO N, GASPARONI G, et al. Self-assembly of hybrid 3D cultures by integrating living and synthetic cells[J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 11073. DOI: 10.1038/s41467-025-66789-3

[62] DE JESUS M, SETTLE A H, VORSELEN D, et al. Single-cell topographical profiling of the immune synapse reveals a biomechanical signature of cytotoxicity[J]. Science Immunology, 2024, 9(96): eadj2898. DOI: 10.1126/sciimmunol.adj2898

[63] RAFEI H, UPADHYAY R, SHARMA P. A guide to CAR T cell therapies: development, current status and future prospects[J]. Nature Reviews Immunology, 2026. DOI: 10.1038/s41577-026-01322-1

[64] BAKER D J, ARANY Z, BAUR J A, et al. CAR T therapy beyond cancer: the evolution of a living drug[J]. Nature, 2023, 619(7971): 707-715. DOI: 10.1038/s41586-023-06243-w

[65] PENG L, SFERRUZZA G, YANG L, et al. CAR-T and CAR-NK as cellular cancer immunotherapy for solid tumors[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2024, 21(10): 1089-1108. DOI: 10.1038/s41423-024-01207-0

[66] CHEN K, WANG W, WANG Z. Designing next-generation immune cell therapies with nanomaterials[J]. BMEMat, 2025, 3 (2): e70003. DOI: 10.1002/bmm2.70003

[67] LABANIEH L, MACKALL C L. CAR immune cells: design principles, resistance and the next generation[J]. Nature, 2023, 614(7949): 635-648. DOI: 10.1038/s41586-023-05707-3

[68] ARIAIL E, GARCIA ESPINOZA N, STEPHENSON A C, et al. Emerging approaches for T cell-stimulating platform development[J]. Cell Systems, 2024, 15(12): 1198-1208. DOI: 10.1016/j.cels.2024.11.007

[69] ZUBIA-ARANBURU J, ZHANG L, DONG M. T-cell mechanobiology: how molecular forces shape immune function [J]. Journal of Cell Biology, 2026, 225(7): e202601058. DOI: 10.1083/jcb.202601058

[70] LIU Z, LI Y R, YANG Y, et al. Manufacturing synthetic viscoelastic antigen-presenting cells for immunotherapy[J]. Nature Protocols, 2026, 21(7): 2960-2994. DOI: 10.1038/s41596-025-01265-2

[71] BARANOV M V, KUMAR M, SACANNA S, et al. Modulation of immune responses by particle size and shape[J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 607945. DOI: 10.3389/fimmu.2020.607945

[72] WANG C, WANG S, KANG D D, et al. Biomaterials for in situ cell therapy[J]. BMEMat, 2023, 1(3): e12039. DOI: 10.1002/bmm2.12039

[73] 国家药品监督管理局药品审评中心. 免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2022-05-31) [2026-10-26]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/0584963a84e01bb4d83022f559d22144

[74] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Considerations for the development of chimeric antigen receptor (CAR) T cell products: guidance for industry[EB/OL]. (2024-01) [2026-10-26]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-development-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell-products

[75] INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION. ICH Q9(R1) quality risk management[EB/OL]. (2023-01-18) [2026-10-26]. https://database. ich. org/sites/default/files/

ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2022_1219.pdf

[76] STINCHCOMBE J C, ASANO Y, KAUFMAN C J G, et al. Ectocytosis renders T cell receptor signaling self-limiting at the immune synapse[J]. Science, 2023, 380(6647): 818-823. DOI: 10.1126/science.abp8933

[77] CHOUDHURI K, LLODRÁ J, ROTH E W, et al. Polarized release of T-cell-receptor-enriched microvesicles at the immunological synapse[J]. Nature, 2014, 507(7490): 118-123. DOI: 10.1038/nature12951

[78] PACHITARIU M, STRINGER C. Cellpose 2.0: how to train your own model[J]. Nature Methods, 2022, 19(12): 1634-1641. DOI: 10.1038/s41592-022-01663-4

[79] GAYOSO A, STEIER Z, LOPEZ R, et al. Joint probabilistic modeling of single-cell multi-omic data with totalVI[J]. Nature Methods, 2021, 18(3): 272-282. DOI: 10.1038/s41592-020-01050-x

[80] CUI H, WANG C, MAAN H, et al. scGPT: toward building a foundation model for single-cell multi-omics using generative AI[J]. Nature Methods, 2024, 21(8): 1470-1480. DOI: 10.1038/s41592-024-02201-0

[81] DENG T, JIANG X, ZHAO Z, et al. CINTER-seq: chemical profiling reveals interaction-dependent cell landscapes and gene signatures in vivo[J]. Immunity, 2025, 58(9): 2336-2352. e12. DOI: 10.1016/j.immuni.2025.06.011

[82] DIMITROV D, SCHÄFER P S L, FARR E, et al. LIANA+ provides an all-in-one framework for cell-cell communication inference[J]. Nature Cell Biology, 2024, 26(9): 1613-1622. DOI: 10.1038/s41556-024-01469-w



通讯作者：窦红静（1977—），女，特聘教授，博士，博士生导师。研究方向研究聚焦人工细胞、大分子自组装材料及生物医学应用，在人工细胞与天然细胞互作方面取得系列进展，相关成果已在免疫细胞激活、速凝止血医疗器械等领域实现转化应用。

E-mail：hjdou@sjtu. edu. cn



第一作者：于小蕾（1998—），女，博士。研究方向为人工细胞与天然细胞的仿生互作以及机械力免疫。

E-mail：yuxiaolei@sjtu. edu. cn

作者贡献声明：

于小蕾、窦红静：文献调研与整理。于小蕾、窦红静：参与论文修订、论文最终版本修订。

所有作者均已阅读并同意文章的已发布版本。

利益冲突：

没有利益冲突。