

• 科学论坛 •

DOI: 10.3724/BNSFC-2025.02.18.0002

生物医学的可视化发展前沿与机遇*

宋炯莉^{1**} 李铭禄² 谷瑞升¹

1. 国家自然科学基金委员会 生命科学部, 北京 100085

2. 国家自然科学基金委员会 计划与政策局, 北京 100085

[摘要] 生命健康重大问题及生物医学基础前沿的探究离不开对生命过程和机体调控规律的系统解析。生命体高度复杂, 跨越多个时空尺度且同层级与跨层级之间的交流调控错综复杂。准确理解生命功能和调控规律, 需要获取与整合不同层级的结构与调控信息。近年来, 新型成像技术以及人工智能等方法的快速涌现使生命活动的在体、实时、精确可视化成为现实, 是后基因组时代“可视化生命”“刻画疾病”的利器。基于国家自然科学基金委员会第365期“双清论坛”, 本文聚焦代谢、神经与认知、肿瘤免疫等生物医学前沿领域, 探讨了可视化技术在揭示生命调控规律和探究复杂疾病成因等方面的研究现状和发展趋势, 分析了我国在这些领域的已有优势和布局, 凝练了未来5~10年亟需聚焦和解决的重要科学问题, 提出了可视化技术助力生物医学发展的新模式和新范式。

[关键词] 生命可视化; 生物成像技术; 代谢可视化; 神经系统可视化; 肿瘤免疫可视化

生命科学基础前沿及生命健康重大问题的探究离不开对机体调控规律的系统解析和对生命过程的全面了解。生命系统高度复杂, 跨越近10个数量级的时空尺度, 而且同层级之间互相交流、不同层级之间相互影响^[1]; 因此, 准确理解生命体的功能和调控规律, 需要获取与整合跨层级、跨尺度的结构与调控信息。近年来, 新型成像技术以及人工智能、生物信息学等手段的不断涌现使生命活动的在体、实时、精确可视化成为现实, 已成为后基因组时代“可视化生命”“刻画疾病”的利器, 是推动从阐明生命调控规律到促进医学实践的核心动力之一。

为深入探讨新发展阶段生命可视化技术如何推动生命规律的解析和复杂疾病的探究, 促进学科交叉和可视化技术变革, 国家自然科学基金委员会生命科学部、数学物理科学部、医学科学部和计划与政策局于2024年4月2—3日在北京联合召开了主题为“生命可视化的整合与解析”的双清论坛, 50余位分子与细胞生物学、神经与认知生物学、生理学与整合生物学、免疫学、物理与系

统生物学、生物医学工程等相关领域的专家应邀参加了本次论坛。与会专家围绕“生命可视化的整合与解析”主题, 立足新型生物成像技术方法, 面向人民生命健康和国家重大需求, 结合生命科学和基础医学发展的前沿科学问题, 从当前最前沿和发展最迅猛的代谢、神经与认知、肿瘤免疫等领域深入探讨了可视化技术在揭示生命调控规律和探究复杂疾病成因等方面的研究现状和发展趋势, 分析我国在这些领域的已有优势和布局, 提出了未来5~10年亟需聚焦和解决的重要科学问题。本文将这些研讨成果总结成文, 供相关科研人员参考(图1)。

1 代谢可视化研究的发展与前沿

代谢是生命活动的核心特征与基石, 代谢紊乱相关疾病已成为影响人民生命健康与社会和谐发展的突出难题^[2-4]。深入剖析并定量描述机体在不同生理和病理状态下的代谢变化, 对于深刻理解生命规律、有效预防和精准诊疗代谢性疾病具有重要作用。近年来, 随着新

收稿日期: 2025-02-19; 修回日期: 2025-05-23

* 本文根据国家自然科学基金委员会第365期“双清论坛”讨论的内容整理。

** 通信作者, Email: songeli@nsfc.gov.cn

引用格式: 宋炯莉, 李铭禄, 谷瑞升. 生物医学的可视化发展前沿与机遇. 中国科学基金, 2025, 39(4): 555–562.

Song EL, Li ML, Gu RS. Frontiers and opportunities in visualization for biomedical research. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2025, 39(4): 555–562. (in Chinese)

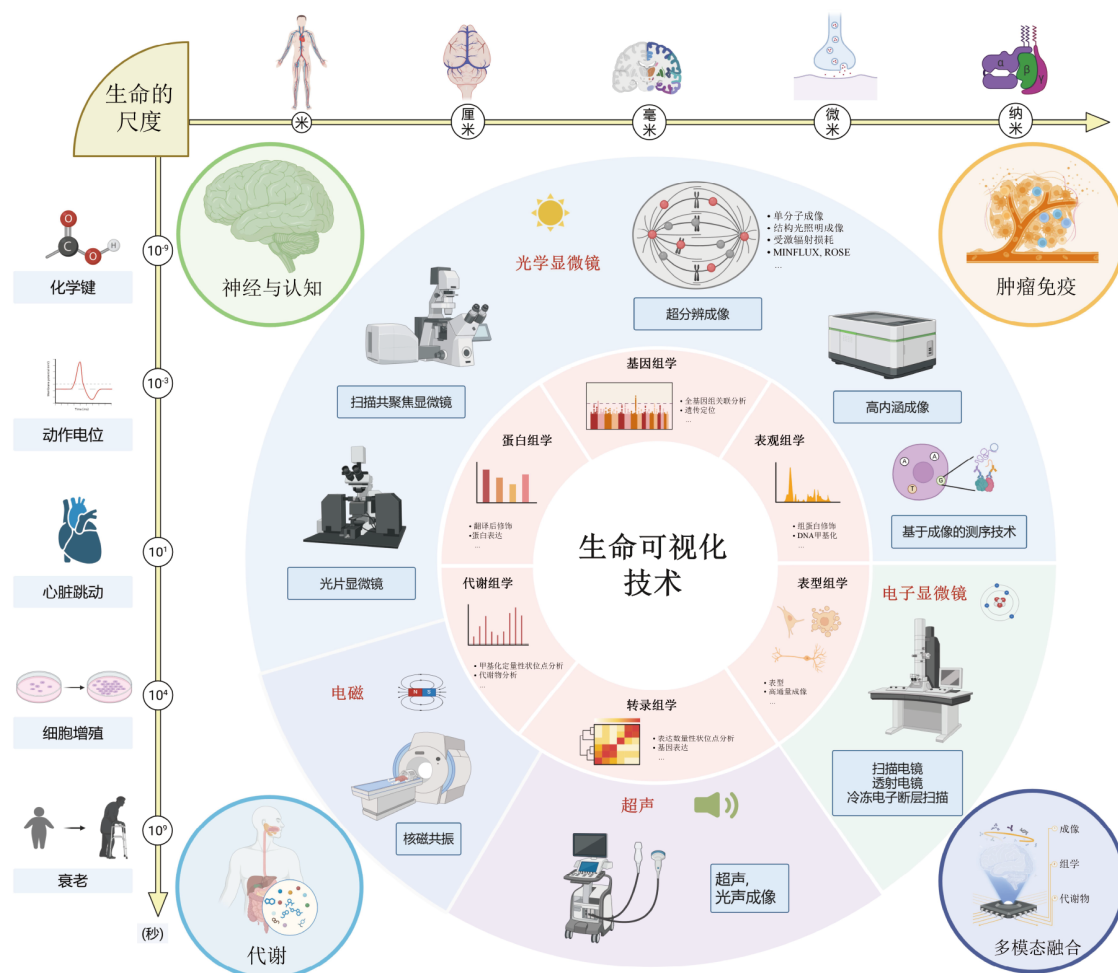


图1 生命可视化技术在代谢、神经与认知、肿瘤免疫等生物医学领域中的研究与应用(BioRender软件绘制)

Fig.1 Research and Application of Life Visualization Technology in Biomedical Field, with a Focus on Metabolism, Neuroscience and Cognition, and Cancer Immunology (Drawn by BioRender Software)

兴可视化技术(如新型探针、显微成像等技术)的不断涌现,代谢研究正向高通量、高时空分辨率、高灵敏度等纵深方向发展^[5,6],同时与定量生物学、生物信息学、人工智能等领域深度交叉,代谢研究的新范式呼之欲出。

1.1 可视化技术推动机体代谢图谱的描绘与解析

代谢研究的核心问题是代谢反应动力学的定量测量与代谢物分布的时空动态解析,二者共同描绘了机体代谢图谱^[7],而代谢图谱的解析需要代谢研究与定量生物学的交叉融合。因此,代谢定量生物学是生物医学中一个快速发展的领域,涉及生物体内化学反应的定量分析、数学建模、代谢成像及系统生物学等。随着技术的不断进步和数据的快速积累,代谢定量生物学在揭示生物体内代谢网络、发掘潜在药物靶点、优化生物工程以及生物合成等方面发挥着越来越重要的作用^[8,9]。

代谢定量生物学中,新型可视化技术极大地推动了不同尺度机体代谢网络图谱的描绘与深度解析。在细胞层面,新型成像探针可将代谢物分子信息转化为荧光

信号,从而动态、定量检测亚细胞尺度的代谢过程^[10-12];在组织器官层面,高时空分辨率的器官功能监测可实时记录分析器官的活动与功能,如活体胰岛器官荧光成像技术可发现响应葡萄糖刺激分泌胰岛素的新型功能细胞^[13],类器官技术可为代谢的定量研究提供更接近生理状态的研究模型^[14];在个体层面,小型在体多光子成像技术结合数学模型与算法分析,可实现对机体整体及其细胞代谢状态的实时定量检测与解析^[15,16]。

1.2 可视化技术与多学科交叉促进代谢规律的深度挖掘

高通量技术与多组学、多模态方法的联合为研究者提供了丰富的数据信息,生物信息学的发展为深入分析海量数据提供了强大工具,这些都极大地推动了代谢与定量生物学的进一步深度结合,进而深入挖掘代谢调控的本质规律。

可视化技术与数学建模的结合,能够基于可视化技术呈现的代谢信息,模拟代谢网络的动态变化,预测不

同因素对代谢过程的影响,为设计、改造及合成更高效或具有特定功能的代谢网络提供依据^[17,18]。进一步与动态建模、灵敏度和稳态分析等方法的联合运用,能够更深入地理解代谢网络组成及运作的复杂性和精确性^[19-21]。

各种可视化技术获得的海量、多维原始数据的整合与分析,需要强大的数据分析方法与手段。近年来人工智能和机器学习的兴起,为其提供了及时的助力。成像技术与人工智能算法的结合,融合了多学科知识,为发现新现象提供了有力支撑;机器学习算法可使研究者迅速挖掘代谢可视化数据中的潜在规律,并阐明调控机制和提出调控模型^[20,22]。

1.3 可视化技术支撑代谢性疾病的机制解析和早期诊断

可视化技术为深入剖析代谢性疾病机理与发展早期诊疗手段提供了有力工具。借助遗传编码的代谢探针(如iGluSnFR^[23]),可观察细胞内代谢物的分布和代谢过程的动态变化(如葡萄糖代谢),进而揭示代谢通路的复杂交织与信号转导的调控规律^[23,24]。通过对不同代谢物的标记,结合空间质谱成像技术,能够捕捉到疾病早期阶段的生物标志物,实现代谢性疾病的早期诊断^[25,26]。利用拉曼光谱成像技术^[27],能够对组织和细胞内的糖、脂等不同代谢物进行无标记成像,从而更贴近临床诊疗需求。将来新型探针技术和成像技术需要协同发展,进一步促进代谢与生命过程调控机理的发现,同时也催生针对代谢疾病的新型诊疗手段。

2 神经系统可视化研究的发展与前沿

可视化技术使神经与认知生物学、整合生物学及定量生物学的交叉融合以具象、生动、精确的结果形式呈现。整合生物学强调从多学科和生命体多层次出发,通过实验、计算、建模等手段,系统全面了解复杂生命体的结构和功能,而多模态、跨尺度的可视化技术为这种整合的研究范式提供了强大的技术支撑^[28]。这一交叉领域的研究前沿聚焦于利用跨尺度、跨学科的整合神经生物学方法,结合数理视角下的神经网络原理,实现对模式动物神经系统的介观可视觉解析,从而深入理解生命感知与调控以及神经对免疫系统调控的分子机理^[29]。基于计算机模拟仿真的可视化、神经系统肿瘤的微环境可视化、神经系统的力学感知可视化以及认知神经科学研究中的在体可视化等,也都是极具发展前景的方向,将深刻影响和改变未来整合神经生物学的研究范式^[30-32]。

2.1 可视化技术促进神经系统结构和功能的深度解析

神经与认知系统的结构和功能研究,已逐渐从解剖

学和电生理学转向了对神经回路^[33]分子机制^[34]以及极微观尺度的结构功能解析^[35,36]。在可视化技术及其他新兴技术的推动下,其研究范式逐渐从单一数据向多模态整合、从单一尺度向跨尺度跨物种分析与仿真、从静态测量向实时动态解析、从相关性分析向因果验证转变^[37]。

脑连接组学技术可使研究人员描绘出精度高、结构复杂的大脑神经元网络^[38],从底层揭示神经系统精准支配及调控机体其他组织器官功能的结构基础。组织透明化技术推动了大尺度、三维、原位神经连接图谱成功解析^[39,40]。跨模态光镜—电镜联合成像技术可在同一样品中同时获得结构与功能信息^[41],极大促进了神经生物学的发展。在分子层面,神经元感知微环境力学刺激的分子机制以及物理环境如何促进神经元修复与再生是本领域中的前沿科学问题^[42]。新型超分辨成像技术的发展将为从纳米尺度探究神经生物学基本规律的分子机制提供“高清视角”^[43,44]。

2.2 可视化技术促进神经与其他系统交互调控机制的解析

神经系统不是孤立的,是机体应对内外感知并做出应答的枢纽。可视化技术极大地促进了中枢—外周神经系统、神经—免疫应答、环境—神经发育等信息传递与交互调控的研究^[45-48]。为进一步探究神经与机体其他系统之间通信调控的机制,需要发展“微观—介观—宏观”跨尺度的可视化研究,整合“基因—蛋白质—代谢”等多维度、多组学信息;发展跨尺度、多模态(光、声、磁、电、热等)结构与功能成像和操控技术^[49-53];研发组织细胞结构与活动的新型标记方法(小分子、蛋白质、核酸等)^[54];推动建立以成像组学为核心的新型高通量空间多组学融合技术^[55]。同时,需要发展新型数学模型,实现从单分子、单细胞到复杂生物体的高精度数字模拟和预测。在大数据和人工智能的背景下,未来也应着力发展生物医学成像大模型与智能重建、分析与可视化算法,建立具有自主知识产权的数据和算法共享平台,推动整合神经生物学发展。

2.3 可视化技术促进认知机制的理解及相关疾病的诊疗

伴随着城市化和人口老龄化进程,认知和神经退行性疾病已成为影响人民生活水平和质量的不可忽视的因素。在神经与认知领域,可视化主要体现在利用先进的成像技术对神经结构和功能进行直观监测。具体来讲,多模态成像技术(如fMRI、PET、光声成像、荧光成像等)可实现对活体大脑内部的血流变化、代谢活动乃至突触传递过程的观测^[56],实现神经活动和功能区域的

可视化。开发高带宽、侵入小的脑机接口技术^[57],建立人脑与计算机的直接连接,不仅能够原位记录生理病理状态下的神经兴奋性响应,而且可以通过脑机接口设备外部施加节律性刺激实现对部分神经相关疾病的干预和治疗。

3 肿瘤免疫刻画与解码的发展与前沿

肿瘤免疫是与人类健康密切相关的重大前沿领域,对其过程的可视化解析极大地推动了肿瘤免疫的深度刻画与解码。该领域的前沿和热点聚焦于通过多维度、多层次、多模态技术的交叉联合运用实现结果表现形式的可视化与内在规律的可视化。

3.1 可视化技术推动肿瘤免疫分子机制刻画与精准诊断

肿瘤免疫具有高度的异质性,肿瘤中的免疫细胞浸润性低、微环境免疫功能抑制、特异性抗原靶点匮乏等多种因素限制了免疫治疗的成效,导致有效受益患者群体较少、治疗效果难以迅速显现、毒副作用严重、治疗方案难以达成广泛共识等问题^[58,59]。近年来,基于不同技术方案(如3D打印)的体外个性化肿瘤模型的构建,提供了模拟肿瘤不同发展阶段的可视化体外模型,有力促进了深入探究肿瘤微环境中的免疫应答机制以及高效筛选个性化精准用药和免疫治疗方案^[60]。

高精度病理诊断检测技术是肿瘤免疫可视化的重要应用场景之一。多模态、跨尺度的肿瘤整合诊断技术正逐步应用并显示出强大的能力;肿瘤关键分子动态可视化和无创诊疗一体化技术显著提升了对于肿瘤微环境的解析深度^[61],时空转录组学、代谢组学等通过对免疫细胞在不同空间和时间维度上的解析揭示了肿瘤免疫反应的动态规律^[62,63],人工智能与大数据联合分析增强了对肿瘤组织中细胞组成及功能多样性、微环境互作网络复杂性的整合解析能力^[64]。这些技术为肿瘤免疫的分子机制刻画与精准诊断奠定了基础。

3.2 可视化技术推动肿瘤免疫的时空多维动态解析

肿瘤免疫不仅涉及细胞内复杂的分子间相互作用,还涉及细胞间、组织与器官间不同时空的互动与交流。因此,肿瘤免疫的刻画与解码需要聚焦于多维度和动态解析,并且提高检测精度与准度。超分辨荧光成像技术能够突破衍射极限,将固定细胞的成像分辨率提升至5纳米,可以更微观、更深层观察跨膜和膜周围蛋白动态和静态的相互作用及调控机制^[43,44,65]。利用活细胞界面微观动态成像技术,对肿瘤及免疫细胞界面可进行单分子荧光精密测量,动态分析细胞迁移、细胞互作、信号激活、细胞骨架及形态变化等过程,揭示免疫响应的动

力学调控特征^[66]。计算光学(如光场成像)也被越来越多地应用于在体三维和高速测量^[67]。

此外,新型探针技术也显著推动了对肿瘤免疫时空特征的刻画。新型高亮度、抗漂白荧光探针能够长时程记录信号,跟踪肿瘤进程^[68,69];基于FRET/FLIM等原理的遗传编码生物传感器能够原位可视化信号转导过程中酶活性的动态变化^[70];基于蛋白或DNA分子的力学探针可用于表征肿瘤细胞与微环境互作中生物力的改变^[71];超灵敏探针能够实现对于单分子行为的追踪和分析^[54]。探针与成像技术的联合应用与进步,将更精准、跨尺度地揭示肿瘤免疫的时空动态特征。

3.3 可视化技术促进肿瘤免疫复杂调控机制的解码

肿瘤免疫的内在规律和调控机制还受多种复杂条件和因素的影响,如不同免疫细胞亚群在肿瘤免疫不同阶段及不同代谢状态下功能与作用不同,肿瘤免疫治疗效果与患者病原感染等个体化因素息息相关,肿瘤免疫也通过神经—免疫轴受心理因素影响。可视化技术(如双光子显微成像技术、光转换小鼠模型等)与多学科交叉(如感染免疫、神经、代谢等),可将多维度、跨模态的生命活动整合可视化,并利用人工智能挖掘解析出内在规律,将是揭示肿瘤免疫复杂调控机制的强大技术手段和研究策略,是未来肿瘤免疫研究乃至生物学研究的重要发展方向和趋势。

4 生命可视化技术助力生物医学发展的研究趋势与实现路径

4.1 生命可视化技术的研究现状和趋势

在跨尺度的生命可视化领域,我国在细胞(微米)到小型动物(厘米)尺度具有较强竞争力,从早期的跟跑到最近五年的并跑,甚至在部分细分领域(如超分辨光学成像、自由运动小动物活体双光子成像等)已取得领跑优势。然而在极微观的分子尺度成像(如冷冻电镜成像)和宏观的人体功能成像(如7T核磁共振成像)等领域还有一定差距,并且高端仪器还主要依赖进口。未来需进一步巩固我国在这些优势领域的地位,建立核心技术壁垒,加大对科研仪器(尤其是高端仪器)的研发和应用,早日实现高端生物成像仪器的国产化。

生命可视化技术虽然近年来取得了突飞猛进的进展,但仍有一些关键问题亟需解决和突破,一是提升时空分辨率,二是促进多模态融合。攻克这些瓶颈可从以下三个方面开展研究:(1)发展基于基础理论最新突破的新型成像技术,持续推进时空分辨率的提升;(2)开发更灵敏、更稳定的新型多模态成像探针;(3)利用人工智能大模型,在增敏去噪、超分辨、多模态融合等多视角协

同促进可视化技术发展。人工智能在上述三个方面都能够提供巨大支撑,其深度融合和应用于可视化技术中将极大地推动生命可视化技术的发展和运用。

可视化技术不仅能够有力促进生物医学基础研究,揭示机体调控基本规律和解析生命过程,而且可以有效推动基础研究转化,并在临床应用中展现出让人寄予厚望的前景。可视化技术开发的新型探针能够提供更加丰富的信息,高通量和高内涵成像技术能够实现药物性能的自动化标定,超分辨成像技术能够捕捉早期肿瘤发展中的细微结构变化等。可视化技术与人工智能联合,在药物设计和筛选中扮演着越来越重要的角色,显著提升了新药研发的速度,缩短了新药上市的周期。这些势必成为推动临床转化的新动力,为临床研究和应用提供强大技术支撑。

4.2 生命可视化技术助力生物医学发展的实现路径

本次“双清论坛”经过深入研讨,凝练了生命可视化研究领域的若干重大关键科学问题,探讨了新发展阶段生命可视化技术助力生物医学发展的科研新模式和新范式。

4.2.1 发展“数字生命”研究方向

融合生命科学、数学、物理、信息等多学科,持续发展成像和空间组学技术^[72-74]、结构和功能可视化技术^[75]、新型探针、组织透明化方法^[39,76-78]、人工智能新算法^[79,80]和数据分析新工具^[81,82]等前沿技术,实现对单细胞(干细胞或生殖细胞、免疫细胞等)和器官(脑、肺、心脏、肾脏等)结构与功能的数字解码^[83],模拟和预测生命以及疾病发生进程^[84]。逐步推进数字细胞(器)、数字(类)器官到数字生命的大科学计划,以生命过程的可视化和定量化推动深度解析生命体的组织和运行规律,从而最终实现生命体的智能构建。

4.2.2 推动以可视化技术为基础的变革性疾病诊疗

瞄准影响人民生命健康的重大疾病的核心科学问题,聚焦代谢、神经与认知及肿瘤免疫等,利用数字生命模拟器,驱动前沿生物技术、合成生物学、计算生物学以及类器官工程等学科交叉,从分子、细胞、器官到机体水平重构生命系统的元部件,创造具备新功能、可预测、可操控的细胞和器官(类器官),用于新药筛选验证和疾病诊断治疗,推动疾病诊疗策略和技术的变革性发展。

4.2.3 促进国家大科学设施与科学前沿研究的深度联动

依托现有的多模态跨尺度生物医学成像设施、分子影像与医学诊疗探针等国家大科学设施平台,推进成像、组学、人工智能等技术的突破与神经、代谢、肿瘤免疫等科学前沿的双向奔赴,促成国家大科学设施与基础研究从研究内容到支持资源的深度联动,开发和建立与

大科学设施同步配套的面向全国乃至全球的生物影像联盟生命可视化数据开发和共享平台,推动我国“数字生命”等重大科学前沿方向的长远发展。

顺应多学科交叉融合的科学发展趋势,加强顶层设计,引导和鼓励不同学科领域的科学家自发或有组织地加入重大科学计划,联合攻关,开展跨学科交叉研究。通过建设科学大数据存储、共享、使用的国家平台体系,推动完善数据安全和有效共享的管理机制。基于交叉科学研究和平台运营管理,培养生物医学、可视化技术、人工智能和大数据等跨学科的复合型人才,建立“研究—平台—人才”一体化的科教体系,助力大科学时代的新科研范式。

4.2.4 加强生物医学研究的伦理监管

随着可视化技术与合成生物学等新兴领域的发展,相关研究正面临新的伦理与监管挑战,如个体信息数字化可能涉及个人隐私与生物识别信息保护问题,合成生命系统的构建也带来生物安全与技术滥用的风险。此外,针对人工细胞合成、神经调控等敏感应用,社会对其伦理的可接受性仍存在广泛争议。因此,亟需建立跨学科伦理审查与监督机制,推动制定涵盖数据隐私、用途识别与风险评估的法规指南,确保技术发展在安全、可控和负责任的框架内进行。

致谢 感谢北京大学刘贝研究员、南开大学张松教授、北京大学宋晨研究员对本文的修改。

参 考 文 献

- [1] Simon HA. The architecture of complexity. *Proceedings of the American Philosophical Society*, 1962, 106(6): 467—482.
- [2] Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(2): 786.
- [3] Glatz JFC, Luiken JJFP, Bonen A. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: Implications for metabolic disease. *Physiological Reviews*, 2010, 90(1): 367—417.
- [4] Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *The Journal of Physiology*, 2016, 594(8): 2061—2073.
- [5] Malinowska JM, Palosaari T, Sund J, et al. Integrating *in vitro* metabolomics with a 96-well high-throughput screening platform. *Metabolomics*, 2022, 18(1): 11.
- [6] Ramirez-Hincapie S, Birk B, Ternes P, et al. A high-throughput metabolomics *in vitro* platform for the characterization of hepatotoxicity. *Cell Biology and Toxicology*, 2023, 39(6): 2899—2917.
- [7] Okuda S, Yamada T, Hamajima M, et al. KEGG Atlas mapping for global analysis of metabolic pathways. *Nucleic Acids Research*, 2008, 36(Web Server issue): W423—W426.

- [8] Masid M, Hatzimanikatis V. Quantitative modeling of human metabolism: A call for a community effort. *Current Opinion in Systems Biology*, 2021, 26: 109—115.
- [9] Bartman CR, TeSlaa T, Rabinowitz JD. Quantitative flux analysis in mammals. *Nature Metabolism*, 2021, 3(7): 896—908.
- [10] Okumoto S. Imaging approach for monitoring cellular metabolites and ions using genetically encoded biosensors. *Current Opinion in Biotechnology*, 2010, 21(1): 45—54.
- [11] Choe M, Titov DV. Genetically encoded tools for measuring and manipulating metabolism. *Nature Chemical Biology*, 2022, 18(5): 451—460.
- [12] Touhara KK, Rossen ND, Deng F, et al. Topological segregation of stress sensors along the gut crypt-villus axis. *Nature*, 2025, 640(8059): 732—742.
- [13] Functionally heterogeneous β cells regulate biphasic insulin secretion. *Nature Metabolism*, 2024, 6(2): 207—208.
- [14] Okkelman IA, Neto N, Papkovsky DB, et al. A deeper understanding of intestinal organoid metabolism revealed by combining fluorescence lifetime imaging microscopy (FLIM) and extracellular flux analyses. *Redox Biology*, 2020, 30: 101420.
- [15] Zong WJ, Wu RL, Li ML, et al. Fast high-resolution miniature two-photon microscopy for brain imaging in freely behaving mice. *Nature Methods*, 2017, 14(7): 713—719.
- [16] Zong WJ, Wu RL, Chen SY, et al. Miniature two-photon microscopy for enlarged field-of-view, multi-plane and long-term brain imaging. *Nature Methods*, 2021, 18(1): 46—49.
- [17] Henry CS, DeJongh M, Best AA, et al. High-throughput generation, optimization and analysis of genome-scale metabolic models. *Nature Biotechnology*, 2010, 28(9): 977—982.
- [18] Jerby L, Shlomi T, Ruppin E. Computational reconstruction of tissue-specific metabolic models: Application to human liver metabolism. *Molecular Systems Biology*, 2010, 6: 401.
- [19] Passi A, Tibocha-Bonilla JD, Kumar M, et al. Genome-scale metabolic modeling enables in-depth understanding of big data. *Metabolites*, 2021, 12(1): 14.
- [20] Nilsson A, Peters JM, Meimetis N, et al. Artificial neural networks enable genome-scale simulations of intracellular signaling. *Nature Communications*, 2022, 13: 3069.
- [21] Tavakoli N, Fong EJ, Coleman A, et al. Merging metabolic modeling and imaging for screening therapeutic targets in colorectal cancer. *NPJ Systems Biology and Applications*, 2025, 11: 12.
- [22] Mutz J, Iniesta R, Lewis CM. Metabolomic age (MileAge) predicts health and life span: A comparison of multiple machine learning algorithms. *Science Advances*, 2024, 10(51): eadp3743.
- [23] Aggarwal A, Liu R, Chen Y, et al. Glutamate indicators with improved activation kinetics and localization for imaging synaptic transmission. *Nature Methods*, 2023, 20(6): 925—934.
- [24] Li X, Wen XY, Tang WT, et al. Elucidating the spatiotemporal dynamics of glucose metabolism with genetically encoded fluorescent biosensors. *Cell Reports Methods*, 2024, 4(11): 100904.
- [25] Sun CL, Wang FK, Zhang Y, et al. Mass spectrometry imaging-based metabolomics to visualize the spatially resolved reprogramming of carnitine metabolism in breast cancer. *Theranostics*, 2020, 10(16): 7070—7082.
- [26] Schwaiger-Haber M, Stancliffe E, Anbukumar DS, et al. Using mass spectrometry imaging to map fluxes quantitatively in the tumor ecosystem. *Nature Communications*, 2023, 14: 2876.
- [27] Cheng JX, Xie XS. Vibrational spectroscopic imaging of living systems: An emerging platform for biology and medicine. *Science*, 2015, 350(6264): aaa8870.
- [28] Novikoff AB. The concept of integrative levels and biology. *Science*, 1945, 101(2618): 209—215.
- [29] Frégnac Y, Bathellier B. Cortical correlates of low-level perception: From neural circuits to percepts. *Neuron*, 2015, 88(1): 110—126.
- [30] Usher W, Klacansky P, Federer F, et al. A virtual reality visualization tool for neuron tracing. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 2018, 24(1): 994—1003.
- [31] Winkler F, Venkatesh HS, Amit M, et al. Cancer neuroscience: State of the field, emerging directions. *Cell*, 2023, 186(8): 1689—1707.
- [32] Procès A, Luciano M, Kalukula Y, et al. Multiscale mechanobiology in brain physiology and diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 823857.
- [33] Luo LQ. Architectures of neuronal circuits. *Science*, 2021, 373(6559): eabg7285.
- [34] Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008, 455(7215): 894—902.
- [35] Benedetti L, Fan RL, Weigel AV, et al. Periodic ER-plasma membrane junctions support long-range Ca^{2+} signal integration in dendrites. *Cell*, 2025, 188(2): 484—500.e22.
- [36] Gong B, Johnston JD, Thiemicke A, et al. Endoplasmic reticulum-plasma membrane contact gradients direct cell migration. *Nature*, 2024, 631(8020): 415—423.
- [37] Posner MI, Rothbart MK. Fifty years integrating neurobiology and psychology to study attention. *Biological Psychology*, 2023, 180: 108574.
- [38] Xu F, Shen Y, Ding LF, et al. High-throughput mapping of a whole *Rhesus* monkey brain at micrometer resolution. *Nature Biotechnology*, 2021, 39(12): 1521—1528.
- [39] Ueda HR, Ertürk A, Chung K, et al. Tissue clearing and its applications in neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 2020, 21(2): 61—79.
- [40] Yang B, Treweek JB, Kulkarni RP, et al. Single-cell phenotyping within transparent intact tissue through whole-body clearing. *Cell*, 2014, 158(4): 945—958.
- [41] Liu B, Xue YH, Zhao W, et al. Three-dimensional super-resolution protein localization correlated with vitrified cellular context. *Scientific Reports*, 2015, 5: 13017.
- [42] Koser DE, Thompson AJ, Foster SK, et al. Mechanosensing is critical for axon growth in the developing brain. *Nature Neuroscience*, 2016, 19(12): 1592—1598.
- [43] Gu LS, Li YY, Zhang SW, et al. Molecular resolution imaging by repetitive optical selective exposure. *Nature Methods*, 2019, 16(11): 1114—1118.
- [44] Gu LS, Li YY, Zhang SW, et al. Molecular-scale axial localization by repetitive optical selective exposure. *Nature Methods*, 2021, 18(4): 369—373.
- [45] Hu JX, Shi YM, Zhang JM, et al. Melanopsin retinal ganglion cells mediate light-promoted brain development. *Cell*, 2022, 185(17): 3124—3137.e15.

- [46] Meng JJ, Shen JW, Li G, et al. Light modulates glucose metabolism by a retina-hypothalamus-brown adipose tissue axis. *Cell*, 2023, 186(2): 398—412.e17.
- [47] Xue F, Li F, Zhang K-M, et al. Multi-region calcium imaging in freely behaving mice with ultra-compact head-mounted fluorescence microscopes. *National Science Review*, 2023, 11(1): nwad294.
- [48] Shi YM, Zhang JM, Li XY, et al. Non-image-forming photoreceptors improve visual orientation selectivity and image perception. *Neuron*, 2025, 113(3): 486—500.e13.
- [49] Qin SY, Yin H, Yang CL, et al. A magnetic protein biocompass. *Nature Materials*, 2016, 15(2): 217—226.
- [50] Wu YQ, Liu YH, Huang ZL, et al. Control of the activity of CAR-T cells within tumours *via* focused ultrasound. *Nature Biomedical Engineering*, 2021, 5(11): 1336—1347.
- [51] Wu YQ, Huang ZL, Liu YH, et al. Ultrasound control of genomic regulatory toolboxes for cancer immunotherapy. *Nature Communications*, 2024, 15: 10444.
- [52] Wu JG, Chen BQ, Liu YD, et al. Modulating gene regulation function by chemically controlled transcription factor clustering. *Nature Communications*, 2022, 13: 2663.
- [53] Stone OJ, Pankow N, Liu B, et al. Optogenetic control of cofilin and α TAT in living cells using Z-lock. *Nature Chemical Biology*, 2019, 15(12): 1183—1190.
- [54] Liu B, Stone OJ, Pablo M, et al. Biosensors based on peptide exposure show single molecule conformations in live cells. *Cell*, 2021, 184(22): 5670—5685.e23.
- [55] Vickovic S, Lötstedt B, Klughammer J, et al. SM-Omics is an automated platform for high-throughput spatial multi-omics. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 795.
- [56] Zhang YD, Dong ZC, Wang SH, et al. Advances in multimodal data fusion in neuroimaging: Overview, challenges, and novel orientation. *Information Fusion*, 2020, 64: 149—187.
- [57] Liu Y, Jia HL, Sun HJ, et al. A high-density 1024-channel probe for brain-wide recordings in non-human Primates. *Nature Neuroscience*, 2024, 27(8): 1620—1631.
- [58] Ventola CL. Cancer immunotherapy, part 3: Challenges and future trends. *Pharmacy and Therapeutics*, 2017, 42(8): 514—521.
- [59] Hegde PS, Chen DS. Top 10 challenges in cancer immunotherapy. *Immunity*, 2020, 52(1): 17—35.
- [60] Augustine R, Kalva SN, Ahmad R, et al. 3D Bioprinted cancer models: Revolutionizing personalized cancer therapy. *Translational Oncology*, 2021, 14(4): 101015.
- [61] Weissleder R. Molecular imaging in cancer. *Science*, 2006, 312(5777): 1168—1171.
- [62] Chen YQ, Wang DF, Li YJ, et al. Spatiotemporal single-cell analysis *Decodes* cellular dynamics underlying different responses to immunotherapy in colorectal cancer. *Cancer Cell*, 2024, 42(7): 1268—1285.e7.
- [63] Zheng X, Mund A, Mann M. Deciphering functional tumor-immune crosstalk through highly multiplexed imaging and deep visual proteomics. *Molecular Cell*, 2025, 85(5): 1008—1023.e7.
- [64] Tang F, Li JH, Qi L, et al. A pan-cancer single-cell panorama of human natural killer cells. *Cell*, 2023, 186(19): 4235—4251.e20.
- [65] Gwosch KC, Pape JK, Balzarotti F, et al. MINFLUX nanoscopy delivers 3D multicolor nanometer resolution in cells. *Nature Methods*, 2020, 17(2): 217—224.
- [66] Dustin ML, Depoil D. New insights into the T cell synapse from single molecule techniques. *Nature Reviews Immunology*, 2011, 11(10): 672—684.
- [67] Lu Z, Zuo SQ, Shi MH, et al. Long-term intravital subcellular imaging with confocal scanning light-field microscopy. *Nature Biotechnology*, 2025, 43(4): 569—580.
- [68] Hirano M, Ando R, Shimozono S, et al. A highly photostable and bright green fluorescent protein. *Nature Biotechnology*, 2022, 40(7): 1132—1142.
- [69] Ando R, Shimozono S, Ago H, et al. StayGold variants for molecular fusion and membrane-targeting applications. *Nature Methods*, 2023, 21(4): 648—656.
- [70] Mehl BP, Vairaprakash P, Li L, et al. Live-cell biosensors based on the fluorescence lifetime of environment-sensing dyes. *Cell Reports Methods*, 2024, 4(3): 100734.
- [71] Hu YR, Li HY, Zhang C, et al. DNA-based ForceChrono probes for deciphering single-molecule force dynamics in living cells. *Cell*, 2024, 187(13): 3445—3459.e15.
- [72] Lewis SM, Asselin-Labat ML, Nguyen Q, et al. Spatial omics and multiplexed imaging to explore cancer biology. *Nature Methods*, 2021, 18(9): 997—1012.
- [73] Marx V. Method of the year: Spatially resolved transcriptomics. *Nature Methods*, 2021, 18(1): 9—14.
- [74] Coleman K, Schroeder A, Li MY. Unlocking the power of spatial omics with AI. *Nature Methods*, 2024, 21(8): 1378—1381.
- [75] Walsh CL, Tafforeau P, Wagner WL, et al. Imaging intact human organs with local resolution of cellular structures using hierarchical phase-contrast tomography. *Nature Methods*, 2021, 18(12): 1532—1541.
- [76] Richardson DS, Lichtman JW. Clarifying tissue clearing. *Cell*, 2015, 162(2): 246—257.
- [77] Ariel P. A beginner's guide to tissue clearing. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2017, 84: 35—39.
- [78] Richardson DS, Guan W, Matsumoto K, et al. Tissue clearing. *Nature Reviews Methods Primers*, 2021, 84: 1—24.
- [79] Mahecic D, Stepp WL, Zhang C, et al. Event-driven acquisition for content-enriched microscopy. *Nature Methods*, 2022, 19(10): 1262—1267.
- [80] Alvelid J, Damenti M, Sgattori C, et al. Event-triggered STED imaging. *Nature Methods*, 2022, 19(10): 1268—1275.
- [81] Bhargava A, Monteagudo B, Kushwaha P, et al. VascuViz: A multi-modality and multiscale imaging and visualization pipeline for vascular systems biology. *Nature Methods*, 2022, 19(2): 242—254.
- [82] Kim J, Kim G, Li L, et al. Deep learning acceleration of multiscale superresolution localization photoacoustic imaging. *Light: Science & Applications*, 2022, 11: 131.
- [83] Bunne C, Roohani Y, Rosen Y, et al. How to build the virtual cell with artificial intelligence: Priorities and opportunities. *Cell*, 2024, 187(25): 7045—7063.
- [84] Wang ZC, Yu J, Zhai MY, et al. System-level time computation and representation in the suprachiasmatic nucleus revealed by large-scale calcium imaging and machine learning. *Cell Research*, 2024, 34(7): 493—503.

Frontiers and Opportunities in Visualization for Biomedical Research

Eli Song^{1*} Minglu Li² Ruisheng Gu¹

1. Department of Life Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China

2. Bureau of Planning and Policy, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China

Abstract Life exhibits profound complexity, spanning multiple spatial and temporal scales, with intricate interactions occurring both within and between hierarchical levels. To comprehensively understand the fundamental functions and regulatory principles of life, it is essential to collect and integrate a vast array of structural and regulatory information across diverse levels. In recent years, the rapid advancement of novel imaging technologies and artificial intelligence methods has enabled the *in vivo*, real-time, and precise visualization of life organization and biological processes, establishing these tools as indispensable for “visualizing life” and “characterizing diseases” in the post-genomic era. Based on the 365th Shuang Qing Forum titled “Integration and Analysis of Life Visualization”, this review summarizes the major progress, significant achievements, and emerging trends in life visualization research, with a focus on metabolism, neuroscience and cognition, and cancer immunology. Furthermore, it outlines the key scientific challenges and questions that need to be urgently addressed in this field over the next 5 to 10 years, and proposes new paradigms for advancing biomedical research by means of visualization technologies.

Keywords life visualization; bioimaging technology; metabolism visualization; neurovisualization; cancer immunology

宋姘莉 博士, 现任国家自然科学基金委员会生命科学部生物医学科学处生理学与整合生物学项目主任。

(责任编辑 贾祖冰 张 强)

* Corresponding Author, Email: songeli@nsfc.gov.cn