·类器官技术研究进展专栏·

类器官技术在药物研发中的研究和应用进展

钟浩东[1,2],牛茜怡[1,3],林　钿[1,2],张瑞秋[1,4],赵曼曼[1,5*],周晓冰[1,5*]

(1 中国食品药品检定研究院安全评价研究所,北京 100176; 2 中国药科大学,南京 211198; 3 沈阳药科大学,沈阳 110016; 4 北京协和医学院,北京 100006; 5 药品监管科学全国重点实验室,北京 102629)

[摘要] 药物研发是一个复杂且耗时的过程,而传统药物研究模型存在明显局限性,迫切需要建立新的模型系统。类器官是由干细胞衍生的三维组织类似物,因其出色的生理相关性而备受关注。类器官技术在疾病建模、药物筛选、毒性测试及个性化医疗领域展现出巨大应用潜力,还可与器官芯片等技术相结合,为复杂生理相关性模型构建及多器官互作研究提供了新的平台。本文综述类器官技术的发展历程及其在药物研发中的研究和应用进展,探讨类器官技术面临的挑战及发展方向,以期为药物研发的关键过程提供参考,助力推动类器官技术在药物研发中的应用和发展。

[关键词] 类器官;个性化医疗;器官芯片

[中图分类号] R96　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2026)12－1251－06

Progress in research and application of organoid technology in drug research and development

ZHONG Hao-dong[1,2], NIU Qian-yi[1,3], LIN Tian[1,2], ZHANG Rui-qiu[1,4], ZHAO Man-man[1,5*], ZHOU Xiao-bing[1,5*]

(1 *Institute for Safety Evaluation, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing Key Laboratory for Safety Evaluation of Drugs, Beijing* 100176, *China*; 2 *China Pharmaceutical University, Nanjing* 211198, *China*; 3 *Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang* 110016, *China*; 4 *Peking Union Medical College Hospital, Beijing* 100006, *China*; 5 *State Key Laboratory of Drug Regulatory Science, Beijing* 102629, *China*)

[**Abstract**] Drug development is a complex and time-consuming process, and traditional drug research models have obvious limitations, and there is an urgent need to establish a new model system. Organoids are three-dimensional tissue analogues derived from stem cells that have attracted attention for their excellent physiological relevance. Organoid technology has shown great application potential in the fields of disease modeling, drug screening, toxicity testing, and personalized medicine, and can also be combined with organ-on-a-chip technologies to provide a new platform for the construction of complex physiological correlation models and the study of multi-organ interactions. This article reviews the development history of organoid technology and the progress in its research and application in drug development, discusses the challenges and development directions, to provide references for the key process of drug development and help promote the application and development of organoid technology in drug research and development.

[**Key words**] organoids; personalized medicine; organ-on-a-chip

[基金项目] 药品监管科学全国重点实验室课题资助项目(2025SKLDRS0326);北京市科技计划项目课题(Z231100007223001)

[作者简介] 钟浩东,男,硕士研究生,研究方向:新药临床前评价。E-mail: 3323071873@stu.cpu.edu.cn。

[通讯作者] *赵曼曼,女,博士,主管药师,研究方向:药物毒理学。E-mail: zhaomanman@nifdc.org.cn。*周晓冰,女,博士,研究员,研究方向:药物毒理学。联系电话:(010)67872233－8203,E-mail: zhxb@nifdc.org.cn。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.12.003

药效评价和毒理学评价是药物研发过程中关键且必不可少的步骤。传统的药物测试方法涉及动物实验以及二维(2D)细胞培养,尽管发挥了重要作用,但也存在明显的局限性,例如:2D 细胞培养往往缺乏复杂的细胞间相互作用,而动物模型难以完全模拟人类的生理和病理状态,在准确反映机体组织、器官的生理现象方面也存在不足,这些局限性使药物研发过程中出现成本高、周期长以及预测准确性差的问题。因此,急需建立新的模型系统为研究提供可靠工具。近年来,类器官(organoids)技术的兴起为这些问题提供了创新的应对方案。类器官是一种由干细胞在三维(3D)体外环境中自组织形成的组织结构,由于高度模拟体内细胞的行为以及器官功能情况而受到广泛关注。与传统方法相比,类器官技术展现出更高的生理相关性,为疾病模型构建、药物筛选与个性化医疗提供了新的途径[1]。本文围绕类器官技术在药物研发和个性化医疗中的研究进展,探讨其在药效评价、毒理学评价以及个性化医疗中的应用,分析该技术面临的挑战以及未来的发展方向,以期为药物研发的关键过程提供参考。

1 类器官技术概述

类器官是一种利用成体干细胞或多能干细胞(如胚胎干细胞、诱导多能干细胞)进行体外 3D 培养,能以与体内相似的方式通过细胞分序和空间限制性的系别分化而实现自我组建[2],并能在体外长期稳定传代培养,能够最大程度地反映体内组织的结构和功能,展现出与来源组织高度相似的细胞类型、组织界面、生物流体和机械力刺激等复杂特性,进而模拟真实器官[3]。类器官通常能够模拟器官的一种或几种细胞类型,并有特定组成及特定的器官功能[4]。

类器官技术的起源可以追溯到 1907 年,Wilson[5]研究发现通过机械分离的海绵细胞可以重新聚集并自组成为新的具有正常功能的海绵有机体,这一发现奠定了类器官概念的雏形。干细胞技术的飞速发展为类器官研究带来关键契机,荷兰科学家 Sato 等[6]利用 $Lgr5^+$ 肠道干细胞在体外培养出首个小肠类器官,这标志着现代类器官研究的开始。2013 年,类器官技术被 *Science* 杂志评为年度十大技术之一[7],随后在 2017 年 *Nature Methods* 杂志将其评为当年最受瞩目、最具影响力的技术[8]。当前类器官技术的研究进展迅速,研究者已经成功构建了多种脏器类器官,包括小肠、胃、结肠、肺脏、膀胱、大脑、肝脏、胰腺、肾脏、卵巢、食道、心脏等[6,9-15],这些类器官不仅包括正常器官组织,还有相应肿瘤组织类器官。肿瘤类器官是指将患者的活检、穿刺或手术切除组织在合适的基质胶上培养一定时间,高度保持源肿瘤的异质性与患者之间的异质性[16],为肿瘤发病机制研究、药物筛选、个性化精准医疗等领域提供了快速、优良的技术平台。通过不断的技术迭代,类器官培养系统得到优化,包括基质胶、维持类器官生态所需因子和分化所需因子等主要元素的改进,为器官芯片、3D 打印微流控芯片技术的开发以及理解和操纵组织特异性类器官与脉管系统的共同发展提供了新的途径。类器官技术的发展正在快速推进,其在生物医学研究和临床应用中的潜力不断被挖掘,未来有望在多个领域发挥更大的作用。

2 类器官技术在药物研发中的应用

2.1 疾病模型建立 细胞疾病建模是一个强大的工具,用于研究各种疾病的潜在机制和开发新的疗法,其中一个主要优点是允许在受控环境中研究疾病,这在活生物体中无法完成。类器官技术可以概括复杂的细胞相互作用和原生组织的微环境,使疾病特异性机制的研究比传统的 2D 细胞培养或动物模型更具生理学相关性[17]。

类器官用于研究遗传变异或环境因素对器官发育及功能的影响,以此深入探究人类疾病的病理机制。3D 类器官技术在传染病研究方面发挥重要作用,特别是在模拟病毒、细菌和原生动物寄生虫与宿主的相互作用方面。目前,脑类器官已经成为研究寨卡病毒引发小头畸形的关键模型。研究发现,与未受感染的对照类器官相比,受感染的类器官显示其尺寸明显减小,此现象与寨卡病毒感染患者的病理表征一致[18]。在 Dutta 等[19]研究中,隐孢子虫属的寄生虫成功在人类肠道和肺部类器官中培养,这些类器官支持寄生虫实现其生命周期进程,这在传统的 2D 培养系统中无法实现。

类器官技术已用于构建多种疾病模型,涉及遗传性疾病、传染性疾病、神经精神疾病及肿瘤,肿瘤类器官因其保留了原始肿瘤的分子和细胞组成,能更准确地预测药物对患者的疗效而显得尤为重要。目前已成功建立的肿瘤类器官模型包括肝癌、肺癌、胰腺癌、肾癌、胃肠系统癌、结肠癌、前列腺癌、子宫癌、卵巢癌、乳腺癌和膀胱癌等[20-28]。

2.2 药物筛选 类器官技术在药物筛选领域提供了一种创新的方法,可在更接近人体生理条件的模

型中检测药物的安全性与有效性,当前已有研究将类器官运用到药物筛选中,尤其是在肿瘤学领域,类器官在体外能高度重现体内肿瘤的原有特征,在药物研究、预测患者治疗后的反应以及为患者制定个性化医疗方案方面拥有广阔的前景。

在神经退行性疾病领域,类器官模型被用于模拟阿尔茨海默病的病理特征[29],筛选潜在的神经保护剂。在抗肿瘤药物筛选方面,采用肠癌类器官检测新型抗肿瘤药物的敏感性[15],结果证实某些药物对肿瘤生长有显著的抑制作用,为临床治疗提供了重要信息。近期,Mao 等[30]成功建立了基于人类结直肠癌类器官模型的体外药物筛选及药效评估平台,采用"老药新用"的策略,借助小分子药物开展体外筛选,联合免疫缺陷小鼠的体内移植实验,验证了多种具有潜在结直肠癌治疗价值的候选药物。类器官在药物敏感性测试中也体现出极高的临床相关性,如 Vlachogiannis 等[31]利用类器官进行体外药敏实验指导临床用药,可达到 93% 的特异性、100% 的灵敏度、88% 的阳性预测值和 100% 的阴性预测值。

类器官培养的高成功率和快速性也是其在药物筛选中的一大优势。通常类器官在培养一周后即可进行药物筛选,这大大降低了从样本采集到出具药敏结果的全流程时间消耗,使整个过程能控制在 2 周内完成。这种快速的筛选能力不仅有助于深入理解疾病的分子机制,而且加速了针对特定病理阶段的药物发现过程。

2.3 毒性测试 类器官技术在药物开发中的另一项显著优势在于其能够生成模拟正常组织功能的类器官,用于筛选仅靶向肿瘤细胞而不损害健康细胞的药物,这种筛选机制对减少临床试验中的不良反应起到了关键作用,尤其是肝脏、心脏和肾脏毒性,其是导致药物研发失败的主要原因[32]。

Takeda 等[33]研究借助 3D 人工心脏组织开展药物心脏毒性的体外实验,展示出阿霉素等药物引起的细胞释放乳酸脱氢酶和细胞活力抑制现象。Takasato 等[34]通过诱导以多能干细胞为来源的肾脏类器官,能够模拟肾脏实质细胞的形态与功能,为药物肾毒性检测提供了一个更加接近人体生理的研究模型。李朋彦等[35]运用类器官技术诱导分化的肝实质细胞,可以培养出高表达与正常肝细胞相关的药物代谢酶、药物转运体及肝细胞特异性分子,准确评价肝毒性阳性和阴性药物的毒性差异,为特异性的肝肾模型等疾病建模提供了新的实验手段。

类器官模型不仅可以用于药物毒性的安全性评价,提高评价的可靠性与准确性,而且能实现长期培养,稳定状态下高表达药物代谢酶、转运体等,这使得类器官模型非常适合开展重复给药研究,模拟生理条件下体内低浓度药物长期暴露致相关细胞的损伤作用及累积性毒性。通过结合成像技术,类器官模型还可开展药物毒性的多通道、多靶点、高通量筛选,提供直观且可定量的评价结果[35]。

2.4 个性化医疗 个性化医疗致力于在分子及药物基因组学层面深入探究疾病特性,以制定针对每位患者的精准治疗方案[32]。类器官技术在个性化医疗领域的应用不断扩展,其在个性化建立疾病模型、个体化衡量药物反应等方面展现出巨大潜力。

在研究自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder,ASD)时,Sugimoto 等[36]采用 ASD 患者来源的端脑类器官,揭示了特定基因表达水平的异常增加,为理解疾病机制提供了新的思路。Yao 等[37]通过培养直肠癌患者来源的类器官,能够预测患者对放疗、化疗的反应,准确度高达 84.43%。此外,类器官技术在模拟肿瘤微环境、开展肿瘤异质性研究方面显示出巨大潜力,例如:Gao 等[38]借助培养收集的循环肿瘤细胞成功建立起多种前列腺特异性改变的前列腺癌类器官,为肿瘤个体化诊疗提供新策略。基因编辑技术如 CRISPR-Cas9 与类器官的结合,使研究人员可以精准研究基因突变对肿瘤细胞的影响,Liu 等[39]在食管(Barrett's esophagus,BE)类器官中失活 *APC* 基因,研究 Wnt/β-catenin 信号通路的作用。类器官与器官芯片相结合的类器官芯片技术为模拟器官生理状态提供了新平台,Shirure 等[40]借助乳腺癌类器官芯片对肿瘤血管生成和迁移过程进行模拟。利用单细胞 RNA 测序技术,Cowan 等[41]对视网膜类器官的研究进一步揭示了细胞分化和转录组差异。随着技术的持续发展,类器官技术的重要性在医疗领域将显著提升,有望为患者提供精准且个性化的治疗方案。

3 类器官与器官芯片结合应用

器官芯片是一种前沿的生物模拟系统,通过结合微流控技术、细胞生物学、工程学和生物材料等技术,构建了一个在微流体芯片上的生理器官模拟环境[42]。类器官芯片是将结构复杂的 3D 类器官与微流控技术相结合的创新平台,这些微型化器官模型可模拟真实器官的细胞微环境及力学刺激,从而呈现人类组织的结构和功能特征以及对药物反应和环

境影响的预测。类器官在技术复杂性、标准化、成熟性、免疫微环境缺乏及伦理等问题上存在一定局限性,而器官芯片技术凭借标准化的微流控系统简化了培养操作,提高了实验的一致性和可重复性。同时,器官芯片能够提供稳定的长期培养条件,并通过聚合多种细胞类型及精准把控微环境,能更全面地模拟成熟器官的功能[43]。此外,类器官技术能够设计出包含免疫细胞的环境从而模拟完整的免疫反应,更重要的是,器官芯片能够模拟多器官之间的相互作用和通讯[44],这对于研究全身性疾病以及药物的系统性效应至关重要。因此,器官芯片技术不仅弥补了类器官的不足,还为生物医学研究提供了一个更接近人体生理和病理状态的高效研究平台。

近年来,类器官芯片研究取得了重要进展,并产生多种工程类器官,包括脑器官芯片、肠器官芯片、肝器官芯片以及多器官芯片[44-47],这些类器官芯片模型促进可控干细胞微环境中具有更复杂结构和功能的类器官发展和成熟。脑器官芯片利用微流控系统实现内皮细胞或神经胶质细胞的共培养,可支持脑类器官的血管化并改善其功能,同时运用功能生物材料水凝胶进一步完善大脑类器官发育的生态位[48]。Yin 等[49]开发了一种多器官芯片设备,可以使人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cells,hiPSC)来源的肝脏和心脏类器官共培养,用于抗抑郁药物氯丙咪嗪引起的肝代谢依赖性心脏毒性的安全性评估。中国科学院大连化学物理研究所的研究人员利用类器官芯片技术建立了一种 hiPSC 来源的肝脏-胰岛类器官互作体系,该体外模型能模拟人体肝脏-胰岛轴在生理和病理条件下的糖刺激响应,为糖尿病等复杂代谢性疾病的研究和新药发现提供了创新策略和技术平台[50]。此外,多器官系统可模拟生理相关微环境中不同器官的功能耦合效应,有利于在器官层面深入探究系统性疾病的发病机制并推进药物开发[44]。类器官芯片是一个新兴领域,仍有很大的进步空间。未来,类器官芯片可以与其他尖端技术(如基因组编辑、人工智能等)有效融合,从而进一步提高类器官反映人类生理过程的准确性。

4 类器官技术存在的挑战和未来方向

类器官技术作为 3D 培养的一种高级形式,以其 3D 组织结构和细胞多样性提供了一种比传统 2D 细胞培养在模拟体内环境方面更精准的方法。然而,类器官技术在完全模拟人体内部复杂而精细的生理环境方面依旧面临挑战。为了提高模型的生理相关性,采用免疫细胞共培养或优化微血管网络模拟的方法是目前研究的重点[51]。此外,类器官技术还面临标准化操作流程的挑战,如培养基的选择、细胞的来源以及操作技术的差异都可能影响类器官的形态和功能[52]。因此,制定统一的技术规范对于确保实验结果的一致性和可比性极为关键。随着类器官技术在处理敏感生物材料方面的应用日益广泛,使用来自人类胚胎的干细胞等也将会引发一系列的伦理和法律问题[53]。

类器官技术作为一种前沿的生物医学研究手段正在不断发展和创新,通过与其他尖端技术的结合,如合成生物学、单细胞组学、CRISPR-Cas9 基因编辑技术和器官芯片等,能进一步提升类器官的功能性和生理相关性。利用患者来源的类器官实施个性化治疗可为患者提供更精准的治疗方案,尤其是在肿瘤学领域,类器官技术可以模拟肿瘤微环境,帮助理解肿瘤-免疫相互作用[54];还可以与新技术如单细胞 RNA 测序、微流控技术、成像技术以及人工智能等技术相结合,进一步推动生物医学领域的创新和发展。随着这些技术的不断进步和跨学科合作的加强,预计类器官模型在未来的生物医学研究和临床应用中扮演更重要的角色[55-58],为疾病治疗提供新的解决方案。

5 总结

类器官技术以 3D 仿生结构突破传统模型局限,为药物研发与精准医疗提供高预测性平台。其核心优势在于动态模拟复杂生理病理过程,尤其是在肿瘤领域,患者来源的类器官通过保留肿瘤异质性显著提升体外药敏实验的临床关联性,推动“个体化试药”落地。

随着技术的发展,类器官技术在标准化、操作简便性以及减少对动物模型依赖等方面取得了显著进步,但仍然面临一些挑战,包括提升模型的生理相关性、处理伦理法律相关问题以及制定标准化操作流程等。因此,类器官技术可与 CRISPR/Cas9 基因编辑、器官芯片等尖端技术相结合,进一步提高其模拟人类生理过程的准确性,构建多器官互作模型,探索疾病机制和药物系统性效应,推动个性化医疗的发展。随着技术不断成熟与革新,期待类器官技术在未来医疗领域中发挥更加关键的作用,为患者提供安全、有效和个性化的治疗方案。

[参 考 文 献]

[1] VELASCO V, ALI SHARIATI S, ESFANDYARPOUR R. Microtechnology-based methods for organoid models[J]. *Microsyst Nanoeng*, 2020, 6: 76.

[2] CLEVERS H. Modeling development and disease with organoids[J]. *Cell*, 2016, 165(7): 1586 – 1597.

[3] 杨林, 胡海洋, 陆阳. 当代信息技术革命与临床医学工程装备发展的思考[J]. 中国设备工程, 2024(3): 251 – 253.

[4] LANCASTER MA, KNOBLICH JA. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies[J]. *Science*, 2014, 345(6194): 1247125.

[5] WILSON HV. A new method by which sponges may be artificially reared[J]. *Science*, 1907, 25(649): 912 – 915.

[6] SATO T, VRIES RG, SNIPPERT HJ, *et al*. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche[J]. *Nature*, 2009, 459(7244): 262 – 265.

[7] SATO T, CLEVERS H. Growing self-organizing mini-guts from a single intestinal stem cell: mechanism and applications[J]. *Science*, 2013, 340(6137): 1190 – 1194.

[8] ZHOU ZL, CONG LL, CONG XL. Patient-derived organoids in precision medicine: drug screening, organoid-on-a-chip and living organoid biobank[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 762184.

[9] LANCASTER MA, RENNER M, MARTIN CA, *et al*. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly[J]. *Nature*, 2013, 501(7467): 373 – 379.

[10] TAKASATO M, ER PX, BECROFT M, *et al*. Directing human embryonic stem cell differentiation towards a renal lineage generates a self-organizing kidney[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(1): 118 – 126.

[11] DRAKHLIS L, BISWANATH S, FARR CM, *et al*. Human heart-forming organoids recapitulate early heart and foregut development[J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(6): 737 – 746.

[12] BARTFELD S, BAYRAM T, VAN DE WETERING M, *et al*. *In vitro* expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 126 – 136. e6.

[13] DYE BR, HILL DR, FERGUSON MAH, *et al*. *In vitro* generation of human pluripotent stem cell derived lung organoids[J]. *eLife*, 2015, 4: e05098.

[14] HU HL, GEHART H, ARTEGIANI B, *et al*. Long-term expansion of functional mouse and human hepatocytes as 3D organoids[J]. *Cell*, 2018, 175(6): 1591 – 1606. e19.

[15] VAN DE WETERING M, FRANCIES HE, FRANCIS JM, *et al*. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients[J]. *Cell*, 2015, 161(4): 933 – 945.

[16] LANCASTER MA, HUCH M. Disease modelling in human organoids[J]. *Dis Model Mech*, 2019, 12(7): dmm039347.

[17] SILVA-PEDROSA R, SALGADO AJ, FERREIRA PE. Revolutionizing disease modeling: the emergence of organoids in cellular systems[J]. *Cells*, 2023, 12(6): 930.

[18] QIAN XY, NGUYEN HN, SONG MM, *et al*. Brain-region-specific organoids using mini-bioreactors for modeling ZIKV exposure[J]. *Cell*, 2016, 165(5): 1238 – 1254.

[19] DUTTA D, HEO I, O'CONNOR R. Studying Cryptosporidium infection in 3D tissue-derived human organoid culture systems by microinjection[J]. *J Vis Exp*, 2019(151): (151).

[20] SUN LJ, YANG HY, WANG YN, *et al*. Application of a 3D bioprinted hepatocellular carcinoma cell model in antitumor drug research[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 878.

[21] NGUYEN R, BAE SDW, ZHOU G, *et al*. Application of organoids in translational research of human diseases with a particular focus on gastrointestinal cancers[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(2): 188350.

[22] NAMEKAWA T, IKEDA K, HORIE-INOUE K, *et al*. Application of prostate cancer models for preclinical study: advantages and limitations of cell lines, patient-derived xenografts, and three-dimensional culture of patient-derived cells[J]. *Cells*, 2019, 8(1): 74.

[23] LÕHMUSSAAR K, KOPPER O, KORVING J, *et al*. Assessing the origin of high-grade serous ovarian cancer using CRISPR-modification of mouse organoids[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2660.

[24] ROELOFS C, HOLLANDE F, REDVERS R, *et al*. Breast tumour organoids: promising models for the genomic and functional characterisation of breast cancer[J]. *Biochem Soc Trans*, 2019, 47(1): 109 – 117.

[25] D'ALDEBERT E, QUARANTA M, SÉBERT M, *et al*. Characterization of human colon organoids from inflammatory bowel disease patients[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 363.

[26] MARU Y, TANAKA N, EBISAWA K, *et al*. Establishment and characterization of patient-derived organoids from a young patient with cervical clear cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(9): 2992 – 3005.

[27] SAITO Y. Establishment of an organoid bank of biliary tract and pancreatic cancers and its application for personalized therapy and future treatment[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(11): 1906 – 1910.

[28] HOMAN KA, GUPTA N, KROLL KT, *et al*. Flow-enhanced vascularization and maturation of kidney organoids *in vitro*[J]. *Nat Methods*, 2019, 16(3): 255 – 262.

[29] CHEN XW, SUN GQ, TIAN E, *et al*. Modeling sporadic Alzheimer's disease in human brain organoids under serum exposure[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(18): e2101462.

[30] MAO YN, WANG W, YANG JW, *et al*. Drug repurposing screening and mechanism analysis based on human colorectal cancer organoids[J]. *Protein Cell*, 2024, 15(4): 285 – 304.

[31] VLACHOGIANNIS G, HEDAYAT S, VATSIOU A, *et al*. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers[J]. *Science*, 2018, 359(6378): 920 – 926.

[32] 高婷, 郭瑢, 黄胜, 等. 类器官在肿瘤中的研究现状及应用前景[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(5): 258 – 263.

[33] TAKEDA M, MIYAGAWA S, FUKUSHIMA S, *et al*. Development of *in vitro* drug-induced cardiotoxicity assay by using three-dimensional cardiac tissues derived from human induced pluripotent stem cells[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2018, 24(1): 56 – 67.

[34] TAKASATO M, ER PX, CHIU HS, *et al*. Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis[J]. *Nature*, 2015, 526(7574): 564 – 568.

[35] 李朋彦, 李春雨, 陆小华, 等. 基于类器官3D培养和高内涵成像的药物肝毒性评价模型研究[J]. 药学学报, 2017, 52(7): 1055 – 1062.

[36] SUGIMOTO S, OHTA Y, FUJII M, *et al*. Reconstruction of the human colon epithelium *in vivo*[J]. *Cell stem cell*, 2018, 22(2): 171 – 176.

[37] YAO Y, XU XY, YANG LF, *et al*. Patient-derived organoids predict chemoradiation responses of locally advanced rectal cancer[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(1): 17 – 26. e6.

[38] GAO D, VELA I, SBONER A, *et al*. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer[J]. *Cell*, 2014, 159(1): 176 – 187.

[39] LIU X, CHENG YL, ABRAHAM JM, *et al*. Modeling Wnt signaling by CRISPR-Cas9 genome editing recapitulates neoplasia in human Barrett epithelial organoids[J]. *Cancer Lett*, 2018, 436: 109 – 118.

[40] SHIRURE VS, BI Y, CURTIS MB, *et al*. Tumor-on-a-chip platform to investigate progression and drug sensitivity in cell lines and patient-derived organoids[J]. *Lab Chip*, 2018, 18(23): 3687 – 3702.

[41] COWAN CS, RENNER M, DE GENNARO M, *et al*. Cell types of the human retina and its organoids at single-cell resolution[J]. *Cell*, 2020, 182(6): 1623 – 1640. e34.

[42] BAPTISTA LS, PORRINI C, KRONEMBERGER GS, *et al*. 3D organ-on-a-chip: the convergence of microphysiological systems and organoids[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1043117.

[43] PARK SE, GEORGESCU A, HUH D. Organoids-on-a-chip[J]. *Science*, 2019, 364(6444): 960 – 965.
[44] SKARDAL A, MURPHY SV, DEVARASETTY M, *et al*. Multi-tissue interactions in an integrated three-tissue organ-on-a-chip platform[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8837.
[45] DENG J, CHEN ZZ, ZHANG XL, *et al*. A liver-chip-based alcoholic liver disease model featuring multi-non-parenchymal cells [J]. *Biomed Microdevices*, 2019, 21(3): 57.
[46] WEVERS NR, KASI DG, GRAY T, *et al*. A perfused human blood-brain barrier on-a-chip for high-throughput assessment of barrier function and antibody transport[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2018, 15(1): 23.
[47] WORKMAN MJ, GLEESON JP, TROISI EJ, *et al*. Enhanced utilization of induced pluripotent stem cell-derived human intestinal organoids using microengineered chips[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 5(4): 669 – 677. e2.
[48] WANG YQ, QIN JH. Advances in human organoids-on-chips in biomedical research[J]. *Life Med*, 2023, 2(1): lnad007.
[49] YIN FC, ZHANG X, WANG L, *et al*. HiPSC-derived multi-organoids-on-chip system for safety assessment of antidepressant drugs[J]. *Lab Chip*, 2021, 21(3): 571 – 581.
[50] TAO TT, DENG PW, WANG YQ, *et al*. Microengineered multi-organoid system from hiPSCs to recapitulate human liver-islet axis in normal and type 2 diabetes[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(5): e2103495.
[51] TAKEBE T, SEKINE K, ENOMURA M, *et al*. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant [J]. *Nature*, 2013, 499(7459): 481 – 484.
[52] HUANG YS, HUANG ZJ, TANG ZM, *et al*. Research progress, challenges, and breakthroughs of organoids as disease models [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 740574.
[53] DE JONGH D, MASSEY EK, CONSORTIUM V, *et al*. Organoids: a systematic review of ethical issues[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 337.
[54] MAGRÉ L, VERSTEGEN MMA, BUSCHOW S, *et al*. Emerging organoid-immune co-culture models for cancer research: from oncoimmunology to personalized immunotherapies[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(5): e006290.
[55] 方雅励, 李申宁, 周长慧, 等. 体外模型在药物致畸性研究中的应用进展[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(10): 1063 – 1069.
[56] 陈美琪, 范淑盼, 杨云云, 等. 类器官模型在前列腺癌研究与治疗中的应用[J]. 世界临床药物, 2024, 45(2): 187 – 191.
[57] 李思佳, 郑方悦, 缪丽燕, 等. 膀胱癌类器官模型构建及其在药物评价与转化应用中的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2026, 35(6): 579 – 584.
[58] 田书婷, 刘莉, 邓轶方. 类器官在子宫内膜生理模型、疾病机制和治疗研究中的应用[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(19): 2062 – 2067.

编辑:姚佳敏/接受日期:2025 – 08 – 15