·类器官技术研究进展专栏·

多囊肾药物筛选模型新进展：从细胞、动物到类器官

杨小强[1]，肖进杰[1,2*]

（1 深圳晶蛋生物医药科技有限公司，深圳 518118；2 深圳技术大学药学院，深圳 518118）

［摘要］ 多囊肾（polycystic kidney disease，PKD）是一种常见的遗传性肾脏疾病，其特征是肾小管囊肿的异常增生和扩张，最终可引发肾功能衰竭。药物筛选在 PKD 治疗研究中占据关键地位，但传统的细胞模型和动物模型在模拟疾病复杂性及筛选效率方面存在明显局限，难以满足临床需求。近年来，类器官模型作为创新型体外研究工具，凭借对 PKD 三维结构、病理特征及患者特异性的精准模拟能力，展现出独特优势与巨大应用潜力。本文系统综述了 PKD 药物筛选模型的研究现状，涵盖细胞模型、动物模型、类器官模型以及器官芯片等前沿技术的构建与应用。通过典型案例分析与多模型对比，深入剖析不同模型的特性，明确指出类器官模型在高通量药物筛选、精准医学实践和个性化治疗探索中的核心价值。研究证实，类器官模型能够有效弥补传统模型的不足，有望成为推动 PKD 治疗研究突破的关键工具，为临床转化开辟全新路径。同时，本文对类器官模型在 PKD 研究领域的未来发展方向进行了科学展望，以期为后续研究提供参考与启发。

［关键词］ 多囊肾；药物筛选；动物模型；类器官模型

［中图分类号］ R965.1 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1003－3734(2026)12－1257－06

New advances in drug screening models for polycystic kidney disease: from cells and animals to organoids

YANG Xiao-qiang[1], XIAO Jin-jie[1,2*]

(1 *Shenzhen Crystalo Biopharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen* 518118, *China*; 2 *College of Pharmacy, Shenzhen Technology University, Shenzhen* 518118, *China*)

［**Abstract**］ Polycystic kidney disease (PKD) is a common hereditary renal disorder characterized by abnormal proliferation and dilation of renal tubular cysts, which can eventually lead to renal failure. Currently, drug screening plays a pivotal role in PKD therapeutic research, but traditional cell and animal models exhibit significant limitations in mimicking disease complexity and screening efficiency, failing to meet clinical needs. In recent years, organoid models, as innovative *in vitro* research tools, have demonstrated unique advantages and enormous application potential by precisely simulating the three-dimensional structure, pathological features, and patient-specific characteristics of PKD. This article systematically reviewed the research status of PKD drug screening models, covering the construction and application of cell models, animal models, organoid models, and cutting-edge technologies such as organ-on-a-chip. Through typical case analyses and multi-model comparisons, the characteristics of different models were analyzed in-depth, and the core value of organoid models in high-throughput drug screening, precision medicine practice, and personalized therapy exploration was explicitly highlighted. Studies have confirmed that organoid models can effectively compensate for the shortcomings of traditional models, holding promise as key tools to drive

［基金项目］ 深圳市科技重大专项资助项目（KJZD20240903102205008）

［作者简介］ 杨小强，男，博士，主要从事干细胞分化和药理学研究。E-mail：yxq@crystalobio.com。

［通讯作者］ *肖进杰，男，本科，主要从事药理学研究。E-mail：202201101141@stumail.sztu.edu.cn。

［DOI］10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.12.004

breakthroughs in PKD therapeutic research and opening new pathways for clinical translation. Meanwhile, this article scientifically prospects the future development directions of organoid models in the field of PKD research, aiming to provide references and inspiration for follow-up studies.

[**Key words**] polycystic kidney disease; drug screening; animal model; organoid model

多囊肾(polycystic kidney disease, PKD)作为严重威胁人类健康的单基因遗传性疾病,主要分为常染色体显性多囊肾病(autosomal dominant polycystic kidney disease,ADPKD)和常染色体隐性多囊肾病(autosomal recessive polycystic kidney disease,ARPKD)两大类。ADPKD 由 *PKD1* 或 *PKD2* 基因突变引起,多见于成年后发病,是临床最常见的 PKD 类型;ARPKD 由 *PKHD1* 基因突变导致,多在婴幼儿期发病,发病率显著低于 ADPKD。PKD 的相关研究多以 ADPKD 为主,以其不可逆病理进程和高致残率、高致死率引发全球关注。目前 PKD 尚无根治手段,寻找有效治疗药物成为亟待攻克的医学难题,其中药物筛选模型的选择与优化是研究关键。

传统 PKD 药物筛选模型如细胞和动物模型在研究中逐渐出现难以突破的问题:细胞模型操作简便、成本可控,但无法精准模拟肾脏组织微环境及囊肿动态演变,导致药物评估结果与临床实践存在偏差。动物模型能部分重现疾病整体病理过程,但物种生理差异使实验结果临床转化面临挑战,且筛选周期长、成本高,难以满足药物研发快速迭代需求。近年来,类器官模型的兴起为 PKD 药物筛选带来契机,其高度模拟人类器官 3D 结构,可重现 PKD 囊肿发生过程,模拟基因突变亚型,为研究疾病机制提供平台,支持高通量筛选与个性化测试,为精准医学和个性化治疗开辟新路径。虽在构建技术稳定性、成本控制等方面存在挑战,但其独特优势和应用前景仍引发高度关注。本文通过梳理 PKD 药物筛选模型现状,对比细胞、动物与类器官模型特点,探讨类器官模型在 PKD 药物研发中的价值与方向,为 PKD 药物开发提供新思路与新策略。

1 传统模型与 PKD 药物筛选

1.1 细胞模型

细胞模型在体外模拟体内环境培养特定细胞,使其保持活性与功能,可分为 2D 模型和 3D 模型。将待测药物作用于细胞,观察细胞生长、增殖等变化,评估药物疗效和毒性,可高效筛选有潜力的化合物,为后续动物实验和临床试验奠定基础。PKD 药物筛选的细胞模型多为犬源、鼠源和人源细胞。

1.1.1 犬源细胞模型 犬源细胞模型,尤其是 Madin-Darby 犬肾(MDCK)细胞,在 ADPKD 的研究中具有重要价值。MDCK 细胞是一种远端小管上皮细胞系,能够在基底胶中形成 3D 囊肿,适用于研究囊肿形成的细胞机制,同时为药物筛选提供了有力工具。MDCK 细胞模型被广泛用于研究 cAMP 信号通路对囊肿生长的影响。Saravanabavan 等[1]研究表明,cAMP 激动剂(如 AVP、Forskolin)可促进 MDCK 囊肿形成和持续扩大,而阻断剂(如氯通道阻断剂)则能抑制囊肿生长,可以通过检测和量化在渐进时间点获得的囊肿图像筛选 ADPKD 候选药物调节囊肿生长的能力[1]。另外,Veeraphan 等[2]发现在查尔酮衍生物的研究中,MDCK 细胞模型显示 CHAL-005 能以剂量依赖性方式抑制囊肿生长,且无明显细胞毒性,同时通过多种机制延缓囊肿进展。但由于其与人类细胞存在种属差异,可能影响药物筛选结果的准确性和普适性。该模型主要侧重于研究囊肿形成的细胞机制和药物对囊肿生长的影响,对于疾病的整体病理生理过程和其他相关因素的考量相对不足。

1.1.2 鼠源细胞模型 鼠源细胞模型在肾单位疾病研究和药物筛选中具有重要价值。mIMCD3 细胞作为新型 3D 细胞模型,在基质胶中培养形成上皮球体,能模拟体内肾单位组织结构,适用于研究 PKD、肾纤毛病等疾病。其支持高效 siRNA 敲低和 cDNA 挽救实验,能检测多种基因剂量效应,具有药物筛选潜力。Asawa 等[3]使用小鼠胚胎肾细胞[*Pkd1*-null mouse embryonic kidney cells (MEK-null)和 *Pkd1*-wild type MEK cells (MEK-wt)]及出生后小鼠肾细胞[*Pkd1*-null postnatal cells (PN24)和(*Pkd1*-heterozygous (PH2)]模拟 PKD 疾病囊肿形成机制。借助定量高通量筛选(quantitative high-throughput screening, qHTS)技术,评估 8 814 种化合物对 *Pkd1*-null 和 wt 细胞活性的影响,验证多种化合物对 *Pkd1*-null 细胞有选择性抑制作用。3D 培养实验中,部分化合物在不影响细胞活性时减少了囊肿肿胀[3]。该类模型支持高通量筛选,但存在球体形态上的异质性、种间差异等局限性。

1.1.3 人源细胞模型　人源细胞模型包括人类正常肾细胞、ADPKD 患者的肾脏细胞等，其在 PKD 药物筛选中具有多方面重要应用。Asawa 等[3]通过 qHTS 技术评估了多种化合物对 ADPKD 和 NHK 细胞的细胞活性影响，证实了 cytarabine、clofarabine、gemcitabine 及 niclosamide 等化合物对 ADPKD 细胞具有选择性抑制作用。Chandra 等[4]研究 DNA 依赖蛋白激酶（DNA-dependent protein kinase，DNA-PK）在 ADPKD 中的作用，发现 DNA-PK 抑制剂 NU7441 可使细胞囊肿减少，且低剂量 NU7441 与 rapamycin 联合使用时可增强 rapamycin 的抗增殖效果。人源细胞模型虽然减少了种属差异的影响，但其仍无法反映肾脏血流动力学、免疫反应等多细胞和多系统相互作用因素，可能使细胞模型中的有效药物在体内实验效果不佳。此外，某些人源细胞模型的获取和培养难度大、成本较高。

1.2　动物模型

动物模型是通过特定方法使动物呈现疾病特征，以模拟人类疾病建立的药效评估系统。将受试药物作用于模型动物，观察其对疾病指标的影响，以此评价药物疗效和安全性，是连接体外实验与临床试验的关键环节。可用于 PKD 药物筛选的动物模型较为广泛，常使用啮齿动物。

1.2.1 小鼠模型　在 ADPKD 的研究领域，小鼠作为条件性、诱导性和基因剂量模型广泛应用于 PKD 机制探究及药物筛选。例如：*Pkd1*$^{RC/RC}$ 和 *Pkd2*$^{nf3/nf3}$ 模型有效模拟了人类 ADPKD 的早期和晚期表型，而条件性敲除 *Pkd1* 基因的小鼠模型（如 *Pkd1*$^{flox/flox;Cre}$）和通过 tamoxifen 诱导突变的小鼠模型（如 *Pkd1*$^{flox/flox;Ksp-Cre}$）则提供了研究不同疾病进展阶段的可能[5-6]。Lee 等[7]的研究中，RGLS4326 作为一种针对 miR-17 的首创新药（first-in-class）类短寡核苷酸抑制剂，在多种 PKD 小鼠模型中展现出良好的临床前安全性并抑制囊肿生长。其中 *Pkd2*-KO 模型因其快速进展特性，被用于评估 RGLS4326 对 miR-17 的抑制效果；JCK/C57BL6 模型适合研究 miR-17 抑制剂的靶向效果；Pcy/CD1 和 Pcy/DBA 模型则分别适用于长期疗效评估和短期疗效对比研究[7]。然而，小鼠模型的应用受限于胚胎致死性和与人类疾病进展速度的差异。纯合致死性使得研究纯合子中的囊肿表型较为困难，而快速或缓慢的疾病进展模型可能无法完全反映人类疾病的慢性过程，从而影响药物筛选的准确性。

1.2.2 大鼠模型　大鼠的病理特征与人类高度相似，为研究 PKD 的疾病机制与药物筛选提供了重要工具。赵静等[8]发现 Han：SPRD-cy 大鼠在给予糖酵解抑制剂 2-DG 后，PKD 病变明显减轻；而 PCK 大鼠在给予 ERK 抑制剂 AEZ-131 后，疾病进展得以延缓。*Pkhd1*$^{PCK/PCK}$ 大鼠则常用于研究 ARPKD 的疾病进展和药物筛选，该模型表现出缓慢进展的 PKD 和多囊肝病（polycystic liver disease，PLD），与人类疾病的慢性过程相似[6]。然而，大鼠模型因其遗传操作工具相对较少，限制了基因功能研究的深度。此外，与小鼠相比，大鼠妊娠期较长，且某些模型（如 Han：SPRD 大鼠）的存活时间较短（仅约 3 周），这也限制了其在长期研究中的应用[5]。

1.2.3 斑马鱼模型　斑马鱼因其胚胎透明、短生命周期、高繁殖率及高通量筛选能力，在初步药物开发阶段有独特优势，可通过 TALENs、ENU、CRISPR/Cas9 或逆转录病毒插入等基因编辑技术构建稳定遗传模型，其克氏囊（Kupffer's vesicle，KV）与囊肿膨胀相似，被用作研究囊肿膨胀的模型器官。Oliveira 等[9]研究表明，降低多囊蛋白-2（polycystin-2，PC-2）的表达会导致肾脏囊肿的扩张，这一过程与囊性纤维化跨膜传导调节因子（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator，CFTR）的活性密切相关。同时利用 KV 模型检测 tolvaptan 对 KV 膨胀的影响，结果显示 tolvaptan 能够显著减少 KV 的体积。但由于斑马鱼肾脏结构与哺乳动物差异较大，部分模型可能出现泄殖腔阻塞，干扰囊肿表型的解读。

1.2.4 小型猪模型　小型猪模型因其肾脏结构与人类相似，成为研究 PKD 的理想模型[8]。然而，Sieben 等[6]发现目前可用的 ADPKD 模型（如 *PKD1*$^{+/-}$ 小型猪模型）在 5 月龄时囊肿形成缓慢，肾脏结构变化直到 24 月龄才显现，且伴有肝囊肿，而 *PKD1*$^{-/-}$ 小型猪模型致命。该类模型已被用于研究 mTOR 和 ERK 信号传导等潜在疾病机制，其与之前在斑马鱼、小鼠和大鼠模型中的发现一致，表明模型间的一致性。

1.2.5 食蟹猴模型　食蟹猴作为一种非人灵长类动物模型，PKD 表型与人类高度相似，适合用于人类 PKD 的病理机制研究与药物筛选。Wu 等[10]对 2 只自然衰老的食蟹猴进行超声和组织学检查，发现其肾脏存在不同程度的囊性变化，肾皮质变薄并伴有液体积聚。全基因组测序（whole-genome sequencing，WGS）结果表明，*PKD1* 和 *GANAB* 基因的变异

可能是疾病产生的原因。然而,样本数量限制以及伦理问题制约了其广泛应用。

2 新型模型与 PKD 药物筛选

类器官是指利用成体干细胞(adult stem cell, ASC)或多能干细胞(pluripotent stem cell, PSC)进行体外 3D 培养形成的具有一定空间结构的组织类似物。与人体相应器官在组织学上高度相似,并能模拟该器官的生理功能。其中 PSC 又分为胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)。

2.1 使用 PSC 构建

PSC 是构建肾脏类器官模型的最常见途径之一。Sander 等[11]开发的一种简单两步方案,通过悬浮培养使人类 PSC 分化为肾脏类器官,操作简便,但其生成的类器官与胎儿肾脏组织相似,在模拟成人肾脏功能方面存在局限性。Freedman 等[12]以及 Garreta 等[13]先将 PSC 定向分化为间质中胚层等祖细胞,再通过 3D 培养形成肾脏类器官,并利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术模拟特定肾脏疾病表型如 ADPKD 等。这些模型高度模拟了肾脏组织的复杂结构和功能,可用于研究药物对肾脏的作用。例如:在类器官暴露于肾毒性药物(如 cisplatin 和 gentamycin)的情况下,可以观察到肾损伤分子 KIM-1 在肾小管腔面的表达,这证明了模型对药物诱导的肾损伤具有良好的响应性。此外,通过荧光标记物(如 Lucifer Yellow 和 Rhodamine-B)的扩散动力学实验,研究了类器官对不同大小分子的屏障功能和转运特性。结果表明,肾脏类器官能够模拟近曲小管的典型转运功能,与上胚层球状体相比,展现出明显的差异性[12-13]。Tran 等[14]则开创性地开发了一种微型肾脏类器官模型。其基于改良人类肾脏类器官系统,利用激光微加工技术在 EZSPHERE 12 孔板中形成微孔,以 MAFB-P2A-eGFP H9 hESC 细胞系为起点,经定向分化及单细胞重悬培养,生成含 1 ~ 2 个肾单位样结构的类器官。该模型通过 CRISPR-Cas9 敲除 *PKD1/2* 基因成功复现囊肿表型,高通量筛选 247 种蛋白激酶抑制剂后发现喹唑啉(quinazoline,QNZ)可显著抑制囊肿形成(IC_{50}降低至 4.5 ~ 6.6 nmol·L^{-1}),并阻断已形成囊肿的生长[14]。总体而言,使用 PSC 构建肾脏类器官模型的优点包括操作相对简便、成本效益高、一致性好、模型成熟度高以及能够结合基因编辑技术模拟疾病表型等,但同时也存在局限性,如细胞系差异带来的影响以及技术的复杂性等。

2.2 使用不同来源的 iPSC 构建

在 PKD 药物筛选模型的研究中,基于不同来源 iPSC 的肾脏类器官模型展现出独特优势。汪乐等[15]用人尿源 iPSC 构建的高通量模型通过 3D 悬浮培养显著提升类器官产量(约 143 倍),其 30 d 诱导周期形成的类器官在免疫荧光与电镜下呈现成熟结构。Shimizu 等[16]对疾病特异性人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cell,hiPSC)模型利用 CRISPR-Cas9 技术编辑 *PKD1* 基因,结合逐步分化方案,在 forskolin 诱导下形成显著囊肿,且对 CFTR 抑制剂及 mTOR 抑制剂(everolimus、rapamycin)表现出明确响应。Kim 等[17]研发的 UniMat 平台创新性地通过三维几何多孔膜设计,生产出均一性与成熟度更高的类器官,以 forskolin 诱导 PKD,模拟 cAMP 介导的病理生理过程,在 PKD 模型中对 CFTR 抑制剂呈现剂量依赖性响应,解决了传统培养的均匀性难题,但微孔限制可能影响类器官形态多样性[17]。Kenter 等[18]对 ADPKD 患者囊性肾上皮细胞来源的 iPSC 保留肾脏上皮表观遗传记忆,携带 *PKD1* 胚系突变,尽管存在体细胞突变异质性,研究通过 DNA 甲基化分析揭示了疾病特异性改变。Facioli 等[19]用血液红系祖细胞(erythroid progenitors, EPs)衍生的类器官在基质胶中培养 28 d 后形成近曲小管类器官,forskolin 刺激下形成囊肿。该模型创新性地利用血液来源细胞,显著降低了组织获取的难度。总体而言,不同来源 iPSC 构建的类器官模型在细胞来源、诱导效率与疾病再现性方面有所不同,药效实验结果则验证了其在模拟疾病与药物响应方面的潜力。特别是在个性化医疗领域,基于 ADPKD 患者不同来源的 iPSC 所构建的肾脏类器官模型为 PKD 疾病的精准治疗提供了有力工具。

2.3 使用肾祖细胞构建

肾祖细胞属于 ASC 的一种。Yousef 等[20]将从肾组织或尿液收集的成人原代肾上皮细胞封装于基底膜凝胶,并在添加 R-spondin、EGF 和 FGF 等生长因子的培养基中培养。细胞在刺激下形成肾小管类器官 Tubuloids,表达高水平 CD24、CD44 等标记物,且在扩展过程中保持遗传物质稳定。药效实验中,由囊性纤维化患者尿液建立的 Tubuloids,经 CFTR 激活剂 forskolin 处理后,与健康对照组相比缺乏肿胀反应,但经 CFTR 增效剂 ivacaftor 处理后肿胀恢复。该模型能准确操纵供体基因型和表型,可用于

个性化疾病建模和药物筛选,且具有遗传稳定性。但其不包含肾小球结构和间质细胞,难以研究涉及这些细胞类型的相关疾病,且在某些运输蛋白表达上相对较低,可能影响对相关疾病的研究和药物筛选[20]。

2.4 直接使用肾脏细胞构建

在 PKD 药物筛选模型的研究中,直接使用患者来源的肾脏细胞构建的类器官模型也是一种常见的方法。Xu 等[21]开发的成人肾小管类器官 Tubuloids 模型,通过分离人类肾组织中 $CD24^+$ 上皮细胞亚群,并添加 Wnt3a/RSPO1 细胞因子激活 Wnt 信号通路等,成功形成 Tubuloids。再利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术对其进行 *PKD1* 或 *PKD2* 基因敲除,模拟 ADPKD 囊肿形成表型。研究发现 tolvaptan 能显著减少囊肿体积,而对未编辑的 Tubuloids 无影响,且对 iPSC 衍生的 ADPKD 囊肿无作用。该模型与 iPSC 衍生的肾类器官相比,更能准确模拟成人肾小管相关疾病,不会出现早期发育阶段的细胞类型或分化过程中的非靶标细胞类型[21]。Brizi 等[22]则开发了一种利用聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane,PDMS)支架和肾脏细胞系构建肾脏类器官模型的方法。通过 3D 打印技术制造 PDMS 支架,将悬浮在胶原蛋白中的单个囊肿衍生的 ADPKD 患者原代细胞接种到支架中,并添加生长因子诱导形成 3D 管状结构。在药效实验中,使用多种药物检测对 ADPKD 囊肿的影响,发现 2-脱氧-*D*-葡萄糖(2-deoxy-*D*-glucose,2DG)和小檗碱(berberine)表现出显著效果,其中小檗碱通过抑制特定信号通路延缓囊肿生长。该类模型具有高效性和特异性,但其构建和维护技术要求高,成本投入较普通类器官大,且在复现成熟肾脏结构和功能方面存在不足。

2.5 器官芯片(organ-on-a-chip, OOC)

OOC 是用于模拟人体器官功能的微型细胞培养装置,核心为微流控芯片,设有多个模拟人体环境的细胞培养分区,通过仿生循环系统相连。与类器官相似,其优势在于减少动物实验,提高药物开发效率和精准性,且建模可控性和标准化程度更高。

近年来,OOC 结合人工智能(artificial intelligence, AI)在药物评价领域应用中展现出巨大潜力。Deng 等[23]综述了 OOC 技术在模拟肾脏病理环境、高通量药物测试和个性化医疗中的应用。研究指出,AI 与 OOC 整合有助于大规模数据和可重复性问题的处理,但 OOC 技术仍面临标准化和自动化程度不足、细胞空间排布和生理功能欠缺的挑战[23],见表 1。

表 1 各类型 PKD 药物筛选模型的优点与局限性比较

模型类型	优点	局限性
2D 细胞模型	操作简便、成本低、高通量筛选能力强,适合大规模药物筛选及评估药物细胞毒性	无法全面模拟体内复杂的组织微环境和囊肿动态变化、传代后易丧失遗传异质性、临床相关性较低
3D 细胞模型	能较好模拟组织微环境和细胞间相互作用,更接近体内真实环境,一定程度上反映细胞的 3D 生长状态和功能	培养条件相对复杂、成本较高,且在长期培养中的稳定性和功能维持方面仍须进一步优化
一般动物模型	能模拟整体病理过程,直观反映药物疗效、不良反应及毒性,提供体内数据	存在种属差异、与人类病理不完全一致、筛选周期长、成本高、存在伦理问题、疾病进展过程可能与人类不完全一致
非人灵长类动物模型	与人类系统进化树接近,免疫系统、肾脏结构等高度相似	价格昂贵、存在伦理限制、成像观察局限性、不可控的复杂变量、难以进行高通量筛选
类器官模型	生理相关性强,其 3D 结构和细胞多样性使其能更真实地反映人体器官的生理和病理状态,具备器官的部分特定功能,支持高通量筛选。以患者细胞构建的类器官可精准反映个体遗传背景和疾病特征,为个性化医疗提供可能。培养周期较短、来源广泛、构建成功率较高、基因编辑难度较低、基因组稳定,可显著减少对实验动物的依赖	在模拟体内复杂的组织微环境和多细胞、多系统间的相互作用方面可能存在一定局限性,在长期培养中的稳定性和功能维持方面仍须进一步优化
OOC	能模拟组织器官微环境,反映结构和功能特征,可在一定程度上模拟体内生理病理过程,提供高精度的模型	技术复杂性较高,成本可能也较高,且需要特定的专业知识和设备进行操作和维护

3 总结与展望

目前,PKD 药物研发面临周期长、风险高、费用高等问题。随着国际去动物化趋势推进,类器官等新型药物筛选模型将凭借独特优势成为 PKD 药物筛选的关键支撑。然而,类器官模型发展主要存在以下问题:① 缺乏大规模临床数据验证和统一行业标准,限制商业化和临床应用;② 类器官培养可重复性差、一致性低,器官芯片操作复杂、易用性低,难

以满足工业筛选要求;③ 虽在模拟人体特征等方面有进展,但仿真度有待提升,在血管化等方面面临挑战;④ 市场检测手段匮乏,难以实时观测追踪;⑤ 培养、构建条件待优化,存在异源属性等风险[24-26]。

未来,其发展将会聚焦于多个关键领域:① 提升自动化、标准化程度,研发高通量设备;② 在线实时动态检测技术成为重要趋势,高内涵成像技术有望提供解决方案;③ 优化培养和构建条件,探索新兴材料,解决通用培养基难题;④ 实现更高仿真度,开发功能更仿生的单器官芯片和多器官芯片或类器官模型;⑤ 与 AI、基因编辑等前沿技术深度结合,为 PKD 新药开发提供辅助决策依据。

[参 考 文 献]

[1] SARAVANABAVAN S, RANGAN GK. Culture of three-dimensional madin-darby canine kidney (MDCK) cysts for *in vitro* drug testing in polycystic kidney disease[J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2664: 135-144.

[2] VEERAPHAN P, CHAVASIRI W, MUANPRASAT C, *et al*. A Chalcone derivative retards renal cyst enlargement by inhibiting fluid secretion and cell proliferation in an *in vitro* model of polycystic kidney disease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25(9): 944-952.

[3] ASAWA RR, DANCHIK C, ZAKHAROV A, *et al*. A high-throughput screening platform for Polycystic Kidney Disease (PKD) drug repurposing utilizing murine and human ADPKD cells[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4203.

[4] CHANDRA AN, SARAVANABAVAN S, RANGAN GK. Role of DNA-dependent protein kinase in mediating cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10512.

[5] 周卫民, 方明笋, 陈方明, 等. 不同多囊肾大小鼠模型的研究进展[J]. 中国畜牧兽医文摘, 2016, 32(11): 65-65, 140.

[6] SIEBEN CJ, HARRIS PC. Experimental models of polycystic kidney disease: applications and therapeutic testing[J]. *Kidney*360, 2023, 4(8): 1155-1173.

[7] LEE EC, VALENCIA T, ALLERSON C, *et al*. Discovery and preclinical evaluation of anti-miR-17 oligonucleotide RGLS4326 for the treatment of polycystic kidney disease[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4148.

[8] 赵静, 连晓英, 张英杰, 等. 多囊肾病动物模型的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(2): 381-384, 388.

[9] OLIVEIRA I, JACINTO R, PESTANA S, *et al*. Zebrafish model as a screen to prevent cyst inflation in autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 9013.

[10] WU R, BAI B, LI F, *et al*. Phenotypes and genetic etiology of spontaneous polycystic kidney and liver disease in Cynomolgus monkey[J]. *Front Vet Sci*, 2023, 10: 1106016.

[11] SANDER V, PRZEPIORSKI A, CRUNK AE, *et al*. Protocol for large-scale production of kidney organoids from human pluripotent stem cells[J]. *STAR Protoc*, 2020, 1(3): 100150.

[12] FREEDMAN BS. Modeling kidney disease with iPS cells[J]. *Biomark Insights*, 2015, 10(Suppl 1): S153-S169.

[13] GARRETA E, GONZÁLEZ F, MONTSERRAT N. Studying kidney disease using tissue and genome engineering in human pluripotent stem cells[J]. *Nephron*, 2018, 138(1): 48-59.

[14] TRAN T, SONG CJ, NGUYEN T, *et al*. A scalable organoid model of human autosomal dominant polycystic kidney disease for disease mechanism and drug discovery[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(7): 1083-1101.e7.

[15] 汪乐, 杨小强, 周一鸣, 等. 肾脏类器官高通量培养平台的建立及鉴定[J]. 中华肾脏病杂志, 2023, 39(3): 200-208.

[16] SHIMIZU T, MAE SI, ARAOKA T, *et al*. A novel ADPKD model using kidney organoids derived from disease-specific human iPSCs[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529(4): 1186-1194.

[17] KIM D, LIM H, YOUN J, *et al*. Scalable production of uniform and mature organoids in a 3D geometrically-engineered permeable membrane[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9420.

[18] KENTER AT, RENTMEESTER E, VAN RIET J, *et al*. Cystic renal-epithelial derived induced pluripotent stem cells from polycystic kidney disease patients[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(4): 478-490.

[19] FACIOLI R, LOJUDICE FH, ANAUATE AC, *et al*. Kidney organoids generated from erythroid progenitors cells of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2021, 16(8): e0252156.

[20] YOUSEF YENGEJ FA, JANSEN J, ROOKMAAKER MB, *et al*. Kidney organoids and tubuloids[J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1326.

[21] XU YX, KUPPE C, PERALES-PATÓN J, *et al*. Adult human kidney organoids originate from CD24$^+$ cells and represent an advanced model for adult polycystic kidney disease[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(11): 1690-1701.

[22] BRIZI V, BENEDETTI V, LAVECCHIA AM, *et al*. Engineering kidney tissues for polycystic kidney disease modeling and drug discovery[J]. *Methods Cell Biol*, 2019, 153: 113-132.

[23] DENG SW, LI CF, CAO JX, *et al*. Organ-on-a-chip meets artificial intelligence in drug evaluation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(13): 4526-4558.

[24] 王俊龙, 傅丽霞, 王青洋, 等. 类器官技术在新药评价中的应用进展[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(20): 2131-2137.

[25] 钟丽娜, 穆耶赛尔·阿里甫, 何庆烽, 等. 类器官/器官芯片技术在生理药动学建模中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2026, 43(1): 146-154.

[26] 付观双, 陈辉玲, 杨天立, 等. 类器官共培养模型的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(10): 996-1001.

编辑:祁媛/接受日期:2025-09-10