DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.05.008

类器官技术在中医药领域应用前景的系统回顾与展望

陈浩[1,2],刘玉红[1],钟凌云[1],卢兴美[1],王万春[2],孙伟[1],刘绍姜[1],李蕊[1],周丽[3],翁剑锋[2]
(1.江西中医药大学药学院,江西 南昌 330004;2.江西中医药大学附属医院,江西 南昌 330006;
3.江西中医药大学计算机学院,江西 南昌 330004)

摘要:人类3D类器官技术作为一项重大的技术突破,通过揭示组织或器官的生长状态、结构、功能和特征弥合了发育生物学和精准医学方面长期存在的差距,在重建能够真正模拟人体肝脏的体外实验模型中发挥着重要作用。当前,类器官技术正处于快速发展的时期,其组织、器官的结构与功能仿真程度也在逐步提升,随着类器官系统概括体内器官结构和人造组织器官的水平越来越高,其应用领域也越来越广泛。其中类器官系统和芯片技术的结合开辟了类器官工程的新领域,有望解决现有类器官系统面临的挑战,并扩大其生物医学的应用领域。同时在中医药的质量控制、药效学评价、复方配伍等应用方面,类器官技术也将发挥出极其重要的作用。

关键词:类器官技术;中医药应用;芯片技术
中图分类号:R2-03 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)05-0044-05

System Reviews and Outlook for Organoid Technology in the Field of Traditional Chinese Medicine

CHEN Hao[1,2],LIU Yuhong[1],ZHONG Lingyun[1],LU Xingmei[1],WANG Wanchun[2],
SUN Wei[1],LIU Shaojiang[1],LI Rui[1],ZHOU Li[3],WENG Jianfeng[2]
(1.School of Pharmacy,Jiangxi University of Chinese Medicine,Nanchang 330004,Jiangxi,China;
2.The Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine,Nanchang 330006,Jiangxi,China;
3.School of Computer,Jiangxi University of Chinese Medicine,Nanchang 330004,Jiangxi,China)

Abstract:As a major technological breakthrough,human 3D organoid technology,through revealing the growth status,structure,function and characteristics of tissue or organs,bridges the long-standing gap between developmental biology and precision medicine. It plays an important role in reconstructing in vitro experimental models capable of truly simulating the human liver. At present,organoid technology is in a period of rapid development,and its structure and functional simulation of their organizations and organs are gradually increasing. With the increasing level of summarizing the internal organ structure and artificial tissue organs in organoid systems, its application fields are also becoming more and more extensive. The combination of organoid systems and chip technology has opened up a new field of organoid engineering, which is expected to solve the challenges faced by existing organoid systems and expand their biomedical applications. At the same time,in terms of the quality control,efficacy evaluation and composite compatibility in traditional Chinese medicine,the technology will also play an extremely important role.

Keywords:organoid technology;traditional Chinese medicine application;chip technology

类器官是近几年发展起来的一种具有组织异质性、不同细胞的空间分布特征、细胞间和细胞间基相互作用等特点的新型三维培养方法[1-2]。目前已经开发了各种技术来构建类器官,例如基于基质的方法、悬挂液滴、器官芯片、3D生物打印和基因工程等。在过去的数十年里,对人类生物学和疾病基本原理的深入了解主要是通过动物模型的实验获得的。但由于固有的物种差异,一些发育和疾病机制已被证明难以研究。而类器官技术具有独特而强大的特性,可以彻底改变用于模拟人类发育和疾病的传统体外研究工具。类器官具备自我更新、自组织等特性,可在长时间内维持其遗传与表型的稳定性,在发育生物学、疾病建模、药物研发和再生医学等研究中有着广泛的应

基金项目:国家自然科学基金项目(82360966);国家中医药管理局全国老药工传承工作室项目(2023QGZDSYS001);江西省中医药科技计划重点项目(2023Z009);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ2200959)

作者简介:陈浩(1982-),男,江西南昌人,副教授、副主任药师,硕士研究生导师,博士,研究方向:中医药方证结合及中药炮制学。
通讯作者:翁剑锋(1978-),男,江西南昌人,副主任药师,学士,研究方向:医院药学。E-mail:8872254@qq.com。

用前景[3-4]。从国内外市场情况来看,目前全球市场规模近百亿美元,其中美国、日本和中国等是类器官产业发展的主要国家。从市场空间来看,目前全球类器官市场规模巨大,预计在未来几年内将会继续保持高速增长趋势。从子领域来看,目前全球范围内类器官主要应用于糖尿病、心脏病、神经退行性疾病、癌症、自身免疫性疾病等多种疾病的研究和治疗。中药层面上,类器官技术与传统动物实验模型相比,不仅可以结合更多高科技实验技术,还能更好地总结中药分子对某种疾病细胞及组织病理改善的作用机制及效果,丰富中药分子药理学研究。在中医学研究方面,类器官芯片技术可以模拟机体生理病理功能及免疫反应,结合中医整体观念指导临床诊疗,为整体评价中医药治疗疾病的科学性提供可能。本文将系统回顾类器官技术及类器官芯片技术的发展历程并阐述其在中医药领域的应用及发展前景。

1 类器官技术的发展

类器官技术最早可以追溯到20世纪70年代,HOWARD GREEN等科学家将原代人类角质形成层细胞与3T3成纤维细胞进行共培养,成功培养出了类似于人表皮的下层基底细胞、上层角质化细胞的鳞状上皮细胞群[5]。不过,这种细胞培养方式更接近于二维平面培养,真正意义上开启类器官领域研究时代的应属HANS CLEVERS团队。自2009年HANS CLEVERS及其同事开发了第一个肠道类器官模型后[6],类器官从各种器官逐渐发展而来,如肺、肝、肾、脑、胰腺、前列腺、乳房、味蕾、膀胱、卵巢和大脑等多种人体类器官[7-9]。在治疗疾病方面,也取得了一系列重大成果,成功构建了针对癌症、遗传性疾病、感染性疾病和退行性疾病等多种疾病的类器官模型。例如,MIURA Y等[10]首次生成了人类纹状体类器官,纹状体类器官可用于模拟许多其他神经精神疾病的病理学,如成瘾、自闭症、强迫症[11-12]。随着研究的深入,研究人员将内皮细胞与脑类器官共培养,产生了内源性血管化的全脑类器官[13],以此来进行更加复杂的研究。

类器官为先进的机制研究和疾病模型提供了有希望的途径,但由于诱导方法复杂、潜伏期长和不可忽视的异质性,目前推广范围有限。类器官芯片是一种在芯片上构建的器官生理微系统,反映人体组织器官的主要结构和功能特征[14]。不同的类器官芯片模型可以通过流体连接,以构建能够在系统水平上模拟多器官相互作用和生理反应的"身体芯片"系统[15-21]。

各国政府大力支持和推动类器官芯片行业发展,美国众议院已将器官芯片作为独立的药物临床试验评估体系纳入法案。2022年8月,美国食品药品监督管理局(Food and drug administration, FDA)批准了全球首个完全基于类器官芯片研究获得临床前数据的新药进入临床。同年12月,通过了"立法推进包括类器官芯片在内的多样化临床前测试模型"的法案。2020年人体类器官芯片被我国工程院评为全球工程前沿技术之一。2021年科技部把"基于类器官的恶性肿瘤疾病模型"列为"十四五"国家重点研发计划中首批重点专项任务。2022年又发布了多个与类器官芯片研究相关的重点专项,并且我国在部分地区和高校先后成立了类器官芯片研究中心(院)。

2 类器官技术的应用

类器官技术作为一种新颖的实验模型已被广泛用于生物学和人类疾病的不同领域,在中医药领域也起着举足轻重的作用。

2.1 类器官技术在医学领域的应用

2.1.1 *药物筛选* 药物在进入临床前需要经过筛选和评估来确定其适应证、有效性和安全性,然而由于现有药物筛选模型的局限性,新药的临床前开发缓慢且昂贵低效。而类器官的主要优点是可重复性和可扩展性,可在临床试验前对药物进行高通量筛选[22]。有研究团队建立了一个利用脊髓器官组织筛选影响胎儿脊髓缺血药物的系统尤其是通过减小类器官的大小生成无坏死核心的人脊髓类器官,从而避免了大型类器官可能出现的自发性坏死并发症[23]。类器官技术也可以用于在一些疑难杂症和肿瘤转移中进行小分子筛选,以发现潜在的新型治疗药物。近期,有课题组在体外开发了关于多囊肾病的肾脏类器官模型,随后通过使用一种FDA批准的自噬激活剂,成功在人源化类器官小鼠模型(Patientderived organoid xenograft, PDOX)多囊肾病小鼠模型中减轻了囊肿形成。这一研究结果表明,多囊肾病肾脏类器官模型有助于发现新的疾病分子机制并可在体内体外验证具有临床转化潜力的候选药物[24]。

2.1.2 *类器官芯片技术的应用* 类器官芯片可以用于癌症转移、炎症、纤维化和衰老等目前几乎没有其他模型的疾病[25]。例如,Hesperos公司成功构建了慢性炎症性脱髓鞘性多发性和多灶性运动两种罕见的自身免疫性神经病的器官芯片模型,并用于临床试验申请[26]。JORDAN KERNS S等[27]开发了人肺和肠器官芯片,用于评估针对肿瘤抗原的T细胞双特异性抗体(TCB)的安全性。结果发现肺器官芯片和肠器官芯片可以基于其对关键决定因素的敏感性,重现和预测具有靶标依赖的TCB安全责任。微流控技术因其微培养系统具有成本效益高、试剂消耗低、为高通量药物筛选提供平台等优点而受到关注。基于微流控模型,可以建立几种体外药物筛选平台或模型,目前多数人体器官已经在微流控芯片上重新创建,包括肠、脑、肾、肝和胰岛,具有接近体内器官的生理特性[28-29]。为了实现多器官的系统相互作用、长期稳定的共培养,有团队提出了一种微流控多类器官系统,用于研究正常和疾病环境中胰岛素和葡萄糖调节方面的人肝胰岛轴。这种新建立的方法为研究2型糖尿病的复杂发病机制提供了一个有前途且强大的体外多类器官系统,也可为未来药物研发提供独特的平台[30]。

2.1.3 *动物实验领域的应用* 与异种移植模型(PDX)相比,患者来源类器官(PDO)不仅能够进行高通量的药物筛选、毒理检测、疾病建模等多种应用,还能够在疾病分期和遗传背景方面获取更多的临床多样性[31]。动物实验运用虽极为广泛,但大量实验结果价值不高,也不能用于人类。即使在亲缘关系很近的动物种类中开展实验,由于动物模型与人类生物学的固有差异,如大脑发育和新陈代谢等[32-33]也不会得到完全一致的结果。并且动物模型受限于成本、伦理、可用性和吞吐量等因素。一般来说类器官的建模时间比动物模型的建模时间要短,更具灵活性,还能避免种属差异带来的实验误差,临床相关

性更强;例如PDX和PDO概括了与基因突变相关的药物敏感性并与化疗的临床反应相关[34];其次类器官能够更好地反映人类的基因组、表观遗传、微环境和异质性。在治疗开发中,PDX与PDO具有更大的优势。它们保留了原始肿瘤的基因组学,并且对临床反应具有高度预测性[35-36]。证候动物模型是中医特有的动物模型,是运用中医病因病机理论,将"证"形成的内外因直接施加在动物身上所构建的动物模型,类器官可用以研究中医证候的特征和机制[37]。中医理论认为所有疾病的发病机制都是由于体内阴阳失衡引起的,而肿瘤的这种微环境就类似于中医理论的人体阴阳平衡[38]。通过类器官技术使得这种肿瘤细胞生长在一个模拟体内的微环境中,避免了动物模型的局限性,也减少了动物和人类细胞间的差异而导致的检测结果的不可靠性[39]。

2.1.4 临床领域的应用 自2016年起,类器官技术已被纳入临床试验中,而且呈逐年递增的趋势。如肠道类器官,在评估诺如病毒和轮状病毒感染方面显示出其稳健性[40]。类器官也被用于了解人类生殖道感染,近期,KESSLER研究小组利用人类输卵管类器官分析了生殖器沙眼衣原体(Ctr)感染及其对上皮稳态的影响,结果表明当感染Ctr时会导致类器官中某些信号转导的增加和干性增加[41]。越来越多的证据表明,源自个体肿瘤患者的来源类器官可以准确预测患者对抗癌治疗的反应[42]。CHO Y W等[43]从54名初始治疗的结直肠癌患者的组织中建立类器官,基于在类器官中观察到的不同的治疗响应开发了"类器官药物敏感性判定模型",并与临床结果进行了比较。发现患者类器官对药物的敏感性低对应了患者较差的临床预后,说明类器官可以作为评估患者特异性反应的一个有效模型。来自韩国的科研团队将人源或鼠源子宫内膜组织生成的类器官移植到Asherman综合征(AS)小鼠模型的受损子宫内膜,并评估移植的可行性和治疗效果。实验结果表明,移植的类器官成功修复了受损的子宫内膜,增加了细胞增殖和血管生成,并恢复了线粒体功能。这一发现为子宫内膜类器官移植在临床应用中奠定了基础[44]。此外,在中医临床领域方面该技术可以模拟人体的生物反应,如毒性物质或药效物质,它们在基因和蛋白质表达、代谢功能和微观组织结构方面与天然器官高度相似[45-46]。

2.2 类器官技术在中药学领域的应用

2.2.1 中药质量控制和中药药效评价 中医药以整体观念、辨证论治理念指导临床实践,具有多途径、多靶点、多通路的作用特点,仅仅依赖于传统动物和细胞模型的基础研究具有较大局限性,难以精准进行中药质量控制和中药药效评价[47]。由于缺少直观动态揭示药效作用机制的有效方法,使得中药质量控制、中药安全性评价效率较低[48]。类器官具有客观化、可视化、精准化的特点,应用于细胞技术在体外构建类似体内的组织器官模型,在模拟疾病发生、药物有效性筛选等多个领域取得了突破[49]。疾病类器官模型的构建为中药质量的控制、评价中医药的药效作用、揭示中医药作用机制提供了一个可视化的体外模型,正常类器官则提供了近似生理环境的正常对照。谷舒怡团队[50]基于肾3D类器官构建了一种新颖的评价药物肾毒性的方法,并将其应用至中药单体商陆皂苷甲的肾毒性评价中,找到了商陆皂苷甲导致肾毒性的量效和时效关系,发现通过构建肾类器官进行药物肾毒性评价不仅可减少受试物用量,有利于早期对化合物潜在肾毒性进行深入评价,更能快速反映药物对肾脏毒性作用的具体部位,而且可在短期内完成对目标化合物肾毒性机制研究,缩短研究周期,减少实验动物的使用。有课题组通过肠类器官确定了直肠结肠癌特异性治疗靶点并验证了一种天然产物对直肠结肠癌的治疗作用[51]。上述研究结果表明类器官为中药新药发现提供了一个有力的标准评价体系。

2.2.2 中药复方配伍性研究 中药复方配伍性研究的核心内容包括活性化合物筛选、配伍性优化和靶标验证[52]。在中药新药研发的复方配伍中,由于中药化学成分复杂,在分子水平上对其研究缺乏相关经验。而对于如何获得这些活性化合物最佳组合的信息是中药复方研究中的关键步骤[53]。因此,有必要根据相应的临床病证对有效复方进行配伍优化,从而筛选出最佳配伍处方。基于中药复方具有单靶点的特点,运用细胞三维培养和类器官模型在中药复方研究中具有巨大的潜力。近年来,细胞三维培养因比传统的二维细胞培养更好地模拟生理和病理状态而受到广泛关注。虽然在动物体内可以较好地模拟复杂的疾病环境,但由于通量有限,不适合用于方剂配伍优化。单一类型细胞的体外模型通常不能符合多因素导致的疾病进展,也不能反映中药复方多组分、多靶点协同作用的特点。3D细胞培养的类器官因其来源的广泛性和独特性,能够用于某一病证组方的评价和优化,且具有筛选通量高的特点,是理想的方剂筛选模型[54]。

2.2.3 类器官芯片技术对中药药代动力学的研究 中药一般采用煎煮的口服方式,类器官芯片技术在研究中药成分的吸收、代谢和分布方面具有一定的优势,多种类器官芯片的结合更能体现中医药"整体"观念[55]。中药成分复杂导致其吸收代谢等相关研究滞后,有研究人员[56]采用类器官芯片技术测定人参皂苷人参皂苷(CompoundK,CK)的吸收、代谢和毒性,并且研究了人参皂苷CK在肝肾连接芯片和肠吸收-血管屏障-肝代谢-肾毒性的多种类器官芯片中的分布和毒性。结果发现与使用传统平台的现有结果一致,表明类器官芯片技术是研究药物药代动力学的潜在工具,同时也为药物吸收代谢以及代谢物毒性研究提供了新平台工具。但类器官芯片的分布尚存在不足之处,还需将更多的类器官相结合,才能保证可以更精确地模仿人类整体的微环境。目前的类器官芯片技术不再缺乏大规模高通量筛选的先决条件,可以生成复杂、可重复的数据,适用于基于人工智能的数据挖掘[57],人工智能和机器学习可用于药物发现和多种疾病诊断,适用于动态生物反应器中生成的大量类器官的数据分析。通过模拟人体对中药的代谢和效应,结合人工智能对临床数据进行分析,可以有助于制定个性化的治疗方案,从而提升中医临床疗效,推进中医药在临床应用中的创新和提升[58]。

3 展望

类器官技术的出现为药物筛选和研发提供了新的高性价

比平台。利用类器官分化产生的干细胞替代损伤或病变组织，使我们有可能获得更加接近于人类正常发育的细胞来进行细胞治疗。同时类器官和芯片技术相结合的进一步研究，在了解器官发生和疾病机制方面取得了重大进步，极大地扩展了类器官技术在医学领域的应用。随着研究的不断深入，该技术有望为中医药产业的升级转型和中医药的现代化发展提供强大支持，实现对理化环境因素的精准控制、高度模拟肿瘤微环境、中药四气五味的高度特异性识别等来促进中医药的发展。多种类器官芯片的结合更是为中医脏腑的关联性研究提供了新的契机。但中药的复杂性和多样性是客观存在的研究难点，如何将类器官与中药学有机结合仍面临许多挑战，且类器官技术在中医临床方面的智能诊断化、应用体系化、研究精细化也需进一步深入开展。

总之，目前类器官的更多应用正处于探索阶段，类器官培养仍有改进的空间。大量的研究将使3D类器官系统能够补充现有的中医药模型系统，从而助力今后中医药领域的基础和临床研究。

参考文献

[1] MARSEE A, ROOS F J M, VERSTEGEN M M A, et al. Building consensus on definition and nomenclature of hepatic, pancreatic, and biliary organoids[J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(5): 816-832.

[2] CHEN H D, ZHUO Q F, YE Z, et al. Organoid model: a new hope for pancreatic cancer treatment? [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875(1): 188466.

[3] IDOWU S, BERTRAND P P, WALDUCK A K. Gastric organoids: Advancing the study of H. pylori pathogenesis and inflammation[J]. Helicobacter, 2022, 27(3): e12891.

[4] TANG X Y, WU S S, WANG D, et al. Human organoids in basic research and clinical applications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 168.

[5] LEE J, SUTANI A, KANEKO R, et al. *In vitro* generation of functional murine heart organoids *via* FGF4 and extracellular matrix[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4283.

[6] SATO T, STANGE D E, FERRANTE M, et al. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium[J]. Gastroenterology, 2011, 141(5): 1762-1772.

[7] PARK D S, KOZAKI T, TIWARI S K, et al. iPS-cell-derived microglia promote brain organoid maturation *via* cholesterol transfer [J]. Nature, 2023, 623(7986): 397-405.

[8] WANG Z L, CHEN W, ZUO L, et al. The Fibrillin-1/VEGFR2/STAT2 signaling axis promotes chemoresistance *via* modulating glycolysis and angiogenesis in ovarian cancer organoids and cells[J]. Cancer Commun (Lond), 2022, 42(3): 245-265.

[9] MULLENDERS J, DE JONGH E, BROUSALI A, et al. Mouse and human urothelial cancer organoids: a tool for bladder cancer research [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(10): 4567-4574.

[10] MIURA Y, LI M Y, BIREY F, et al. Generation of human striatal organoids and cortico-striatal assembloids from human pluripotent stem cells[J]. Nat Biotechnol, 2020, 38(12): 1421-1430.

[11] CHEN X Y, SAIYIN H, LIU Y, et al. Human striatal organoids derived from pluripotent stem cells recapitulate striatal development and compartments[J]. PLoS Biol, 2022, 20(11): e3001868.

[12] TAI D J C, RAZAZ P, ERDIN S, et al. Tissue- and cell-type-specific molecular and functional signatures of 16p11.2 reciprocal genomic disorder across mouse brain and human neuronal models [J]. Am J Hum Genet, 2022, 109(10): 1789-1813.

[13] ZHANG C J, JIN Z B. Turning point of organoid transplantation: first-in-human trial of iPSC-derived retinal organoid grafting in patients with retinitis pigmentosa[J]. Sci China Life Sci, 2024, 67(5): 1082-1084.

[14] PARK S E, GEORGESCU A, HUH D. Organoids-on-a-chip [J]. Science, 2019, 364(6444): 960-965.

[15] HU C Y, YANG S, ZHANG T Y, et al. Organoids and organoids-on-a-chip as the new testing strategies for environmental toxicology-applications & advantages [J]. Environ Int, 2024, 184: 108415.

[16] HU Y N, XING J Y, ZHANG H, et al. Electroacoustic responsive cochlea-on-a-chip[J]. Adv Mater, 2024, 36(24): e2309002.

[17] ROGAL J, ROOSZ J, TEUFEL C, et al. Autologous human immunocompetent white adipose tissue-on-chip [J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(18): e2104451.

[18] ZOU Z Y, LIN Z, WU C L, et al. Micro-engineered organoid-on-a-chip based on mesenchymal stromal cells to predict immunotherapy responses of HCC patients[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(27): e2302640.

[19] LI Z J, LI Q Y, ZHOU C Y, et al. Organoid-on-a-chip: current challenges, trends, and future scope toward medicine [J]. Biomicrofluidics, 2023, 17(5): 51505.

[20] XU H X, JIAO D C, LIU A G, et al. Tumor organoids: applications in cancer modeling and potentials in precision medicine[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 58.

[21] ZHI Y, ZHU Y J, WANG J L, et al. Cortical organoid-on-a-chip with physiological hypoxia for investigating tanshinone IIA-induced neural differentiation[J]. Research (Wash D C), 2023, 6: 273.

[22] LI L, KNUTSDOTTIR H, HUI K, et al. Human primary liver cancer organoids reveal intratumor and interpatient drug response heterogeneity[J]. JCI Insight, 2019, 4(2): e121490.

[23] SHIN A, RYU J R, KIM B G, et al. Establishment and validation of a model for fetal neural ischemia using necrotic core-free human spinal cord organoids[J]. Stem Cells Transl Med, 2024, 13(3): 268-277.

[24] XU Y X, 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.

[25] YANG L P, LIU B E, CHEN H D, et al. Progress in the application of organoids to breast cancer research[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(10): 5420-5427.

[26] HESPEROS. Human-on-a-Chip Data Enables Clinical Trial

(NCT04658472) Highlighting Potential for In Vitro Approach in lieu of Animal Studies for Rare Neuromuscular Disorders[EB/OL]. (2022-04-19)[2024-08-01]. Https://hesperosinc.com/efficacy-study-for-rare-neuromuscular-disorders.

[27] JORDAN KERNS S, BELGUR C, PETROPOLIS D, et al. Human immunocompetent Organ-on-Chip platforms allow safety profiling of tumor-targeted T-cell bispecific antibodies[J]. eLife, 2021, 10: e67106.

[28] LIU Y, YANG M Y, DENG Y X, et al. High-spatial-resolution multi-omics sequencing *via* deterministic barcoding in tissue[J]. Cell, 2020, 183(6): 1665-1681.

[29] WANG H, NING X F, ZHAO F, et al. Human organoids-on-chips for biomedical research and applications[J]. Theranostics, 2024, 14(2): 788-818.

[30] TAO T T, DENG P W, WANG Y Q, 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.

[31] BLEIJS M, VAN DE WETERING M, CLEVERS H, et al. Xenograft and organoid model systems in cancer research[J]. EMBO J, 2019, 38(15): e101654.

[32] SIDHAYE J, KNOBLICH J A. Brain organoids: an ensemble of bioassays to investigate human neurodevelopment and disease[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(1): 52-67.

[33] SEKHAR K R, CODREANU S G, WILLIAMS O C, et al. Metabolism of parathyroid organoids[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1223312.

[34] 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.

[35] KUMARI R, XU X X, LI H Q. Translational and clinical relevance of PDX-derived organoid models in oncology drug discovery and development[J]. Curr Protoc, 2022, 2(7): e431.

[36] XIANG K, WANG E G, MANTYH J, et al. Chromatin remodeling in patient-derived colorectal cancer models[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(16): e2303379.

[37] 吴先林, 江海媚, 张锦芳, 等. 中医肿瘤基础实验模型研究现状与进展[J]. 中医肿瘤学杂志, 2023, 5(3): 84-90.

[38] 庞莉,袁刘,葛信国. 肿瘤炎性微环境与中医阴阳平衡的关系[J]. 中医杂志,2018,59(21): 1832-1835.

[39] 韩毅. 基于肺癌类器官平台抗癌中药先导化合物筛选及机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.

[40] GARCÍA-RODRÍGUEZ I, SRIDHAR A, PAJKRT D, et al. Put some guts into it: intestinal organoid models to study viral infection[J]. Viruses, 2020, 12(11): 1288.

[41] HEIDARI-KHOEI H, ESFANDIARI F, HAJARI M A, et al. Organoid technology in female reproductive biomedicine[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2020, 18(1): 64.

[42] CHEN P, ZHANG X, DING R B, et al. Patient-derived organoids can guide personalized-therapies for patients with advanced breast cancer[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(22): e2101176.

[43] CHO Y W, MIN D W, KIM H P, et al. Patient-derived organoids as a preclinical platform for precision medicine in colorectal cancer[J]. Mol Oncol, 2022, 16(12): 2396-2412.

[44] HWANG S Y, LEE D B, LEE G, et al. Endometrial organoids: a reservoir of functional mitochondria for uterine repair[J]. Theranostics, 2024, 14(3): 954-972.

[45] HU H L, 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.

[46] HOFER M, LUTOLF M P. Engineering organoids[J]. Nat Rev Mater, 2021, 6(5): 402-420.

[47] LIU Z, LUO C Y, FU D Z, et al. A novel transfer learning model for traditional herbal medicine prescription generation from unstructured resources and knowledge[J]. Artif Intell Med, 2022, 124: 102232.

[48] ZHOU X, GUO Y L, YANG K, et al. The signaling pathways of traditional Chinese medicine in promoting diabetic wound healing[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 282: 114662.

[49] RAUTH S, KARMAKAR S, BATRA S K, et al. Recent advances in organoid development and applications in disease modeling[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875(2): 188527.

[50] 谷舒怡, 唐黎明, 张卫东. 基于3D类器官构建中药肾毒性的评价方法[C]//中国毒理学会中药与天然药物毒理与安全性评价第四次(2019年)学术年会论文集. 海口, 2019: 78-80.

[51] DAYANIDHI D L, SOMARELLI J A, MANTYH J B, et al. Corrigendum: Psymberin, a marine-derived natural product, induces cancer cell growth arrest and protein translation inhibition[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1193745.

[52] 张宏,李奇璋,刘爱芬,等. 基于成分配伍的中药复方研究策略[J]. 中国科学:生命科学,2024,54(5):911-924.

[53] 字磊, 李艳娟, 李艳芹, 等. 中药复方配伍机制研究方法/策略进展[J]. 中国药房, 2023, 34(11): 1393-1398.

[54] MUKASHYAKA P, KUMAR P, MELLERT D J, et al. High-throughput deconvolution of 3D organoid dynamics at cellular resolution for cancer pharmacology with Cellos[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 8406.

[55] FARHANG DOOST N, SRIVASTAVA S K. A comprehensive review of organ-on-a-chip technology and its applications[J]. Biosensors (Basel), 2024, 14(5): 225.

[56] LIU D D, JIAO S M, WEI J H, et al. Investigation of absorption, metabolism and toxicity of ginsenosides compound K based on human organ chips[J]. Int J Pharm, 2020, 587: 119669.

[57] RENNER H, SCHÖLER H R, BRUDER J M. Combining automated organoid workflows with artificial intelligence-based analyses: opportunities to build a new generation of interdisciplinary high-throughput screens for Parkinson's disease and beyond[J]. Mov Disord, 2021, 36(12): 2745-2762.

[58] CHEN S L, LI Z, ZHANG S Y, et al. Emerging biotechnology applications in natural product and synthetic pharmaceutical analyses[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(11): 4075-4097.