

类器官模型在儿童肥胖肠-肝-脂肪轴 作用机制中的研究进展

王腾飞¹, 王泽芮², 王星云¹

1. 上海市同仁医院, 上海交通大学医学院附属同仁医院, 虹桥国际医学研究院, 上海 200336; 2. 江南大学无锡医学院

摘要: 儿童肥胖及相关代谢性疾病的防治面临机制复杂、个体异质性显著等挑战, 现有研究因缺乏精准模拟儿童代谢特征及多器官互作的体外模型而进展受限。随着类器官技术的突破, 其在 3D 结构重建、遗传编辑及跨器官共培养中的优势, 为体外研究提供了高度仿生的模型系统。本文聚焦肥胖儿童研究需求, 综述肠道类器、肝脏类器官及脂肪类器官的构建策略与应用进展, 并深入探讨模型标准化不足、代谢微环境模拟局限性及跨尺度数据整合困难等瓶颈问题, 以期肥胖相关代谢性疾病的机制研究及精准干预提供新的多维度研究策略和转化路径。

关键词: 类器官; 肥胖症; 儿童; 器官对话

中图分类号: R179 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2025)10-1074-05 doi:10.11852/zgetbjzz2025-0301

Progress on organoid models in the mechanism of the gut-liver-adipose axis in childhood obesity

WANG Tengfei¹, WANG Zerui², WANG Xingyun¹

1. Hongqiao International Institute of Medicine, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China; 2. Wuxi School of Medicine, Jiangnan University

Corresponding author: WANG Xingyun, E-mail: wxy@shsmu.edu.cn

Abstract: The prevention and treatment of childhood obesity and related metabolic disorders face significant challenges due to mechanistic complexity and marked individual heterogeneity. Current research is hindered by the lack of in vitro models capable of precisely simulating pediatric metabolic characteristics and multi-organ interactions. With breakthroughs in organoid technology, its advantages in 3D structural reconstruction, genetic editing, and cross-organ co-culture have established highly biomimetic model systems for in vitro research. This review focuses on the research demands of childhood obesity, systematically summarizing the construction strategies and application advances of intestinal organoids, hepatic organoid, and adipose organoid. It further addresses critical bottlenecks, including insufficient model standardization, limitations in metabolic microenvironment simulation, and challenges in cross-scale data integration, aiming to provide novel multi-dimensional research strategies and translational pathways for elucidating mechanisms and enabling precision interventions in obesity-related metabolic diseases.

Keywords: organoids; obesity; children; inter-organ communication

肥胖症是一种由脂肪异常累积引发的慢性代谢紊乱性疾病, 儿童及青少年肥胖的全球流行态势已构成严峻公共卫生挑战。据世界卫生组织统计, 2022 年全球 5~19 岁人群中超重和肥胖患者分别达 3.9 亿与 1.6 亿, 患病率较 1990 年增长逾 3 倍^[1]; 世界肥胖联合会预测, 至 2030 年该人群肥胖患者将突破 2.54 亿^[2]。肥胖儿童罹患高血压、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 等代谢并发症的风险显著升高, 且成年期心血管疾病易感性持续增强^[3], 凸显早期干预的紧迫性。

既往肥胖研究多依赖动物模型和二维细胞培养, 但存在物种差异和无法模拟多器官互作的局限。类器官技术的突破为这一困境提供了革新性工具。类器官 (organoids) 是以成体干细胞或多能干细胞为来源, 通过体外三维定向诱导培养形成的具备原始器官空间结构与功能特性的微型组织^[4]。类器官技术具有显著优势: 1) 可构建多器官共培养系统, 模拟代谢交互; 2) 高度仿生, 重现器官特异性功能; 3) 支持基因编辑, 建立疾病特异性模型用于机制研究^[5]。该技术已成功用于研究肠脑轴调控肥胖机制, 成为

基金项目: 国家重点研发计划 (2021YFC2701900, 2021YFC2701903); 国家自然科学基金 (82170869)

作者简介: 王腾飞 (1994—), 男, 助理研究员, 博士, 主要研究方向为生命早期器官损伤后修复再生机制。

通信作者: 王星云, E-mail: wxy@shsmu.edu.cn

儿童肥胖研究的重要平台。

1 文献回顾

1.1 儿童肥胖相关代谢性疾病的机制 儿童肥胖的发生发展受遗传和环境因素的共同调控^[6]。流行病学研究表明,儿童期肥胖具有显著的代谢记忆效应,约 55%~80% 的病例可延续至成年期,显著增加 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)及代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)的发病风险^[7]。从组织病理学视角分析,当白色脂肪细胞储存容量超负荷时,脂质分子异位沉积于肝脏、骨骼肌及胰腺等代谢敏感器官,引发线粒体功能障碍和内质网应激反应^[8]。值得注意的是,增生脂肪组织可通过旁分泌机制释放肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 等促炎性细胞因子,同时伴随瘦素抵抗和脂联素分泌减少,形成慢性低度炎症微环境^[9]。该微环境通过激活 IKK β /NF- κ B 信号通路,干扰胰岛素信号转导,导致系统性 IR^[7]。骨骼肌组织中的 IR 则表现为葡萄糖转运蛋白 GLUT4 膜转位障碍,线粒体 β -氧化能力下降,形成脂质-葡萄糖代谢的恶性循环^[10-11]。最新研究揭示,肥胖儿童骨骼肌中快缩肌纤维比例降低、肌内脂肪浸润及线粒体动力学异常,可能是导致运动诱导能量消耗减少的重要机制。

1.2 类器官的构建及应用

1.2.1 肠道类器官 肠道干细胞生态位的突破性发现为类器官技术奠定理论基础:Lgr5+肠道干细胞作为 Wnt 信号通路的关键标记物,通过 Notch 信号通路调控实现快速自我更新和多系分化潜能^[12]。Sato 团队^[13]开创性建立的 3D 肠类器官培养体系,通过添加 R-spondin1、EGF 和 Noggin 等关键形态发生素,成功再现隐窝-绒毛极性结构。该模型不仅保留肠上皮细胞顶-基底极性特征,更具备功能性刷状缘酶系统和黏液分泌能力。

在转化医学领域,肠道类器官已发展成为研究宿主-微生物互作的前沿平台。Cook 等^[14]利用 Treg/Tr1 细胞因子梯度刺激模型,揭示 IL-10/TGF- β 双重信号在维持肠上皮屏障完整性中的时空调节机制。Strating 等^[15]构建的结直肠癌类器官和永生化疗癌相关成纤维细胞的共培养系统可以用于研究免疫抑制的机制,并测试二者间相互作用的治疗策略。Du 等^[16]利用高密度平板形式进行类器官培养,提供了一个生理相关的筛选平台来建模肿瘤,为药物研发与筛选提供了一个可靠的新平台。在营养代谢研究方面,类器官-乳糜微粒分泌模型首次揭示载脂蛋白 C-III 通过抑制 LPL 活性调节膳食脂肪

吸收的动态平衡^[17]。

1.2.2 肝脏类器官 大鼠肝细胞三维聚集体为肝脏类器官构建奠定了基础^[18]。研究证实,Lgr5(+)细胞可在 Rspo1 培养基中长期扩增为类器官,并能在体外诱导分化移植到 Fah(-/-)小鼠时生成功能性肝细胞^[19]。此外,人类胆管上皮源性祖细胞来源的肝脏类器官也实现长期培养^[20]。Wu 等^[21-22]获得了人肝胆类器官,其同时含有特定功能的肝实质样细胞及胆管上皮细胞,可模拟肝脏胆汁运输过程。

肝脏类器官已成为疾病模拟、药物开发和再生医学研究的重要平台。张海燕团队利用人脂肪基质细胞构建肝脏类器官,酒精处理后成功模拟酒精性肝病,为探索疾病机制及个性化治疗提供了新模型^[23]。研究者使用 HepaRG 细胞和原代肝星状细胞共培养,开发了无支架类器官模型,首次实现体外检测肝细胞依赖性和化合物诱导的原代肝星状细胞活化模型,为肝纤维化机制研究和药物安全性评估提供了高效工具^[24]。在肿瘤研究领域,Broutier 等^[25]利用肝癌类器官筛选抗癌药物,为生物标志物发现及药物测试开辟新途径。Wu 等^[21]证明肝胆类器官移植小鼠体内可形成胆管结构和肝细胞簇,初步揭示了其在肝脏移植领域的价值。

1.2.3 脂肪类器官 脂肪类器官主要来源于脂肪前细胞、基质血管部分细胞和多能干细。脂肪前细胞可分化为成熟的脂肪细胞,基质血管部分细胞可自组织形成血管化脂肪类器官,多能干细胞可以通过特定的诱导条件分化为脂肪细胞^[26]。这些为研究脂肪组织生理和病理提供了重要工具。Kang 等^[27]利用人脂肪间充质干细胞和脐静脉内皮细胞在 3D 水源性丝支架上共培养,成功构建了具有持续的内皮管腔形成血管化脂肪类器官。Muller 等^[28]从人皮下白色脂肪组织的基质血管组分中提取脂肪祖细胞生成球体,其内源性内皮细胞自发形成有序网络,经优化培养后获得含成熟脂肪细胞的血管化类器官。另有研究者使用白色脂肪组织的人类基质血管部生成了预血管化和功能性的人米色脂肪组织类器官,显示了天然米色脂肪组织的关键特征^[29]。

脂肪类器官在研究肥胖、T2DM 等方面具有巨大潜力。Lorza-Gil 等^[30]利用人胰腺脂肪来源的基质血管部分细胞聚集成类器官,其与原生胰腺脂肪细胞的生理特征相似,对理解 T2DM 和肥胖的病理生理学和药物治疗具有重要意义。研究人员构建了基于磁性生物打印技术的 3D 脂肪模型,通过引入外源性脂肪酸成功模拟了高脂环境诱导脂肪细胞肥

大,该平台支持长期药物测试和代谢研^[31]。在再生医学领域,Muller 等^[28]证实血管化脂肪类器官移植后可与宿主血管系统整合,形成功能性脂肪组织,展现了其作为移植替代来源的潜力。

2 器官对话的机制

2.1 器官间的信号传递与相互作用 器官对话(organ crosstalk)指的是不同器官之间通过细胞、可溶性因子以及神经激素的相互作用,实现复杂生物交流与反馈调节^[32]。生物体的代谢稳态依赖于细胞、组织和器官之间的相互通讯与协作,尤其是肝脏、脂肪组织和骨骼肌等关键代谢器官的协同作用。这些通讯主要通过多种信号传递机制来完成,包括激素、细胞因子及代谢物等。

研究表明肝脏在脂质超载代谢紊乱中具有早响应作用,其分泌的含 miRNAs 的细胞外囊泡可重塑脂肪组织,调节代谢功能^[33]。脂肪分泌的脂联素、瘦素等脂肪因子可以调控肝脏糖脂代谢,此外其通过细胞因子和免疫细胞传递信息,最终损害肝脏的健康状态^[34]。此外,肝脏与骨骼肌之间的信号传递也具有重大意义。研究表明运动过程中,肌肉分泌的 FN1 通过肝脏受体 $\alpha 5 \beta 1$ 整合素及其下游 IKK α / β -JNK1-BECN1 通路介导肝脏自噬,推动了运动诱导的抗糖尿病代谢^[35]。

2.2 类器官在器官对话中的研究进展 类器官作为新型三维模型为研究器官间相互作用提供了重要平台。2017 年,Xiang 等^[36]构建了内侧神经节隆起类器官和皮质类器官,成功重现神经元的迁移过程。秦建华团队^[37]将类器官技术与微流控芯片技术相结合开发的肝-胰岛类器官共培养系统不仅增强了器官特异性功能,还为 T2DM 研究提供了新工具。此外,基于微流控芯片的肝脏和肾脏类器官已成功应用于药物毒性评估^[38]。除此之外,肠-肝等其它多器官模型也在不断发展^[39]。这些基于微流控的类器官平台为疾病机制研究和药物开发提供了强有力的技术支撑。

体外开发的类器官因缺乏血液循环,导致营养和氧气难以到达核心部位,代谢废物积累,培养后期出现细胞死亡和过早分化,血管化是解决类器官功能不成熟的关键。目前,预血管化主要通过血管内皮细胞使类器官产生血管,或利用微流体技术促进血管网络发育^[40]。尽管脑、肝、心、肾、肠等类器官的血管化研究已有进展,但如何形成有序、功能化的血管,以及获得正常尺寸的血管化类器官,仍需进一步研究^[41]。

2.3 类器官如何模拟器官对话 目前主要采用三维共培养和微流控芯片技术实现多器官系统构建,模拟器官对话^[42]。Tao 等^[37]构建的人类肝-胰岛轴系统在循环灌注环境下维持了 30d 的共培养,证实模型的器官互作可激活代谢通路,重现胰岛素对葡萄糖的调节。对肠-肝串联芯片模型添加对乙酰氨基酚也有效模拟了药物吸收后的肝脏毒性^[43]。这些共培养系统能够精确再现体内生理病理过程,为研究器官间信号传递及开发新型治疗方案提供了创新性实验工具。

3 当前研究现状

3.1 类器官在儿童肥胖中的器官对话研究 通过类器官芯片技术,研究人员可以更准确地模拟体内器官间的相互作用,为开发新的治疗方法提供了理论依据,这一技术对肥胖儿童中的应用价值报道极少。Tao 等^[37]对开发的微流控肝-胰岛多类器官系统进行葡萄糖耐量测试,结果显示共培养系统促进了胰岛类器官的胰岛素分泌,并增加了肝脏类器官对葡萄糖的利用。在高糖条件下,肝脏和胰岛类器官均表现出线粒体功能障碍和葡萄糖转运能力下降的表型,给予二甲双胍治疗后可以得到缓解,为 T2DM 的研究和药物开发提供了一个独特的平台。此外,该研究为理解儿童肥胖及其相关代谢疾病的机制提供了新的工具和方法,也为儿童肥胖及其相关代谢疾病的机制研究提供了重要的参考。

3.2 类器官研究面临的主要挑战 类器官技术虽前景广阔,但也面临诸多挑战:1)模型的复杂性:目前的类器官难以完全还原真实器官的复杂性;2)可重复:干细胞系的质量、类器官的培养条件及不同实验室的方法存在差异,导致了类器官模型可复制性有限^[44];3)伦理问题:涉及人体生物材料知情同意及隐私保护问题,特别是大脑和胚胎等类器官所涉及的道德地位问题亦有待解决^[45]。

4 总结与展望

类器官技术作为第三代体外模型系统,突破了传统二维培养体系在空间维度和细胞异质性方面的局限性,实现了从简单细胞单层向功能性三维器官样结构的范式转变^[46]。这种技术革新不仅能够精准复现器官特异性三维微架构(如肠隐窝-绒毛极性、肝小叶辐射状排列),更通过整合器官特异性基质细胞(如肠道的 Paneth 细胞、肝脏的 Kupffer 细胞)构建出类生理微环境。在转化医学领域,类器官技术已形成三大核心应用场景:1)基于患者来源类

器官(PDOs)的高通量药物敏感性检测,为肿瘤精准治疗提供决策支持^[47];2)CRISPR-Cas9 基因编辑类器官库构建,实现疾病相关基因型的表型高通量筛选^[48];3)类器官生物银行(organoid biobank)建立,推动个性化医疗向临床实践转化^[49-51]。

尽管取得显著进展,当前类器官技术仍面临三大科学挑战:首先,血管网络缺陷导致核心区缺氧坏死,虽可通过 HUVEC 共培养或微流控芯片实现初步血管化,但功能性毛细血管床(含周细胞覆盖及基底膜形成)的体外构建仍是技术瓶颈;其次,类器官成熟度不足,如肝类器官中 CYP450 酶活性仅为原代肝细胞的 40%~60%,需通过力学刺激(流体剪切力)和生化调控(HGF 时序给药)协同促进功能成熟;再者,标准化体系缺失,不同实验室间因培养基成分、传代方法差异导致的模型异质性,严重制约研究结果的可比性。此外,类器官技术引发的伦理争议亟需建立国际共识性伦理框架。

未来发展方向应聚焦于多尺度整合:在微观层面,结合单细胞转录组和空间代谢组技术解析类器官细胞谱系演化轨迹;在介观层面,开发器官芯片(organ-on-a-chip)实现肠-肝-脂肪等多器官代谢互作模拟;在宏观层面,建立人源化动物模型(PDOX)进行类器官移植治疗效能评估。特别值得注意的是,类器官与人工智能的交叉融合(如深度学习辅助类器官表型分析)将大幅提升疾病模型构建效率和药物筛选通量。

综上,类器官技术通过多维度建模策略革新了儿童肥胖代谢研究范式:跨器官互作模型揭示 FGF21/Adiponectin 信号轴介导的多组织胰岛素抵抗时空传递规律;iPSC 类器官平台精准复现 MC4R 突变器官特异性表型(肝脏脂质蓄积阈值降低、脂肪褐变障碍),解析基因-环境互作机制;肠道类器官-微生物共培养体系阐明膳食纤维/SCFA-GPR43 通路级联调控肠屏障的分子机制。未来需融合器官芯片与 3D 生物打印技术构建血管化类器官以模拟慢性炎症微环境,并通过单细胞多组学整合(表观遗传-代谢组-影像组)绘制代谢紊乱跨尺度图谱,最终推动类器官模型向个体化营养干预方案的临床转化,实现儿童肥胖分层精准防治。

参考文献

- [1] WHO. Obesity and overweight [EB/OL]. (2024-03-01). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- [2] Lobstein T, Brinsden H. Global atlas on childhood obesity [EB/OL]. (2019-10-01). <https://www.worldobesity.org/membersarea/global-atlas-on-childhood-obesity>.

- [3] 刘璐洁, 徐东, 尹春燕, 等. 儿童肥胖代谢组学的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2024, 32(8): 881-885.
- [4] Liu LJ, Xu D, Yin CY, et al. Advances in metabolomics of childhood obesity[J]. Chin J Child Health Care, 2024, 32(8): 881-885. (in Chinese)
- [5] Clevers H. Modeling development and disease with organoids[J]. Cell, 2016, 165(7): 1586-1597.
- [6] 王玥, 施慧琳, 靳晨琦, 等. 类器官领域发展现状及展望[J]. 中国生物工程杂志, 2023, 43(8): 1-10.
- [7] Wang Y, Shi HL, Jin CQ, et al. Development status and prospects of organoids[J]. China Biotechnology, 2023, 43(8): 1-10. (in Chinese)
- [8] Walter S, Mejia-Guevara I, Estrada K, et al. Association of a genetic risk score with body mass index across different birthcohorts[J]. JAMA, 2016, 316(1): 63-69.
- [9] Thota P, Perez-Lopez FR, Benites-Zapata VA, et al. Obesity-related insulin resistance in adolescents: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Gynecol Endocrinol, 2017, 33(3): 179-184.
- [10] Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: Pathophysiology and clinical implications[J]. Gastroenterology, 2012, 142(4): 711-725.
- [11] Kershaw EE, Flier J S. Adipose tissue as an endocrine organ[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6): 2548-2556.
- [12] Holloway GP, Bonen A, Spriet LL. Regulation of skeletal muscle mitochondrial fatty acid metabolism in lean and obese individuals[J]. Am J Clin Nutr, 2009, 89(Suppl 1): 455-462.
- [13] Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance[J]. Physiol Rev, 2018, 98(4): 2133-2223.
- [14] Barker N, vanEs JH, Kuipers J, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5[J]. Nature, 2007, 449(7165): 1003-1007.
- [15] 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.
- [16] Cook L, Stahl M, Han X, et al. Suppressive and gut-reparative functions of human type 1 T regulatory cells[J]. Gastroenterology, 2019, 157(6): 1584-1598.
- [17] Strating E, Verhagen MP, Wensink E, et al. Co-cultures of colon cancer cells and cancer-associated fibroblasts recapitulate the aggressive features of mesenchymal-like colon cancer[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1053920.
- [18] Du Y, Li X, Niu Q, et al. Development of a miniaturized 3D organoid culture platform for ultra-high-throughput screening[J]. J Mol Cell Biol, 2020, 12(8): 630-643.
- [19] Jattan J, Rodia C, Li D, et al. Using primary murine intestinal enteroids to study dietary TAG absorption, lipoprotein synthesis, and the role of apoC-III in the intestine[J]. J Lipid Res, 2017, 58(5): 853-865.
- [20] Landry J, Bernier D, Ouellet C, et al. Spheroidal aggregate culture of rat liver cells: Histotypic reorganization, biomatrix deposition, and maintenance of functional activities[J]. J Cell Biol, 1985, 101(3): 914-923.
- [21] Huch M, Dorrell C, Boj SF, et al. In vitro expansion of single Lgr5+ liver stem cells induced by Wnt-driven regeneration[J]. Nature, 2013, 494(7436): 247-250.
- [22] Huch M, Gehart H, van Boxtel R, et al. Long-term culture

- of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver [J]. *Cell*, 2015, 160(1-2): 299-312.
- [21] Wu F, Wu D, Ren Y, et al. Generation of hepatobiliary organoids from human induced pluripotent stem cells [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6): 1145-1158.
- [22] Ramli M, Lim YS, Koe CT, et al. Human pluripotent stem cell-derived organoids as models of liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(4): 1471-1486.
- [23] Bi G, Zhang X, Li W, et al. Modeling alcohol-associated liver disease in humans using adipose stromal or stem cell-derived organoids [J]. *Cell Rep Methods*, 2024, 4(5): 100778.
- [24] Leite SB, Roosens T, El TA, et al. Novel human hepatic organoid model enables testing of drug-induced liver fibrosis in vitro [J]. *Biomaterials*, 2016, 78: 1-10.
- [25] Broutier L, Mastrogianni G, Verstegen MM, et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening [J]. *Nat Med*, 2017, 23(12): 1424-1435.
- [26] Okumus EB, Boke OB, Turhan SS, et al. From development to future prospects: The adipose tissue & adipose tissue organoids [J]. *Life Sci*, 2024, 351: 122758.
- [27] Kang JH, Gimble JM, Kaplan DL. In vitro 3D model for human vascularized adipose tissue [J]. *Tissue Eng Part A*, 2009, 15(8): 2227-2236.
- [28] Muller S, Ader I, Creff J, et al. Human adipose stromal-vascular fraction self-organizes to form vascularized adipose tissue in 3D cultures [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7250.
- [29] Escudero M, Vaysse L, Eke G, et al. Scalable generation of pre-vascularized and functional human beige adipose organoids [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(31): e2301499.
- [30] Lorza-Gil E, Strauss OD, Ziegler E, et al. Incretin-responsive human pancreatic adipose tissue organoids: A functional model for fatty pancreas research [J]. *Mol Metab*, 2025, 91: 102067.
- [31] Dariolli R, Nir R, Mushlam T, et al. Optimized scaffold-free human 3D adipose tissue organoid culture for obesity and disease modeling [J]. *SLAS Discov*, 2025, 31: 100218.
- [32] Armutcu F. Organ crosstalk: The potent roles of inflammation and fibrotic changes in the course of organ interactions [J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(10): 825-839.
- [33] Zhao Y, Zhao MF, Jiang S, et al. Liver governs adiposere-modelling via extracellular vesicles in response to lipid overload [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 719.
- [34] Luo XY, Ying SQ, Cao Y, et al. Liver-based inter-organ communication: A disease perspective [J]. *Life Sci*, 2024, 351: 122824.
- [35] Kuramoto K, Liang H, Hong JH, et al. Exercise-activated hepatic autophagy via the FN1-alpha5beta1 integrin pathway drives metabolic benefits of exercise [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(4): 620-632.
- [36] Xiang Y, Tanaka Y, Patterson B, et al. Fusion of regionally specified hPSC-derived organoids models human brain development and interneuron migration [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21(3): 383-398.
- [37] Tao T, Deng P, Wang Y, et al. Microengineered multi-organoid system from hiPSCs to recapitulate human liver-islet axis in normal and type 2 diabetes [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(5): e2103495.
- [38] Lin N, Zhou X, Geng X, et al. Repeated dose multi-drug testing using a microfluidic chip-based coculture of human liver and kidney proximal tubules equivalents [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8879.
- [39] Jeon JW, Lee SH, Kim D, et al. In vitro hepatic steatosis model based on gut-liver-on-a-chip [J]. *Biotechnol Prog*, 2021, 37(3): e3121.
- [40] 沈钧怡, 欧阳智, 钟健, 等. 类器官血管化的研究进展 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2023, 40(04): 625-631.
- Shen JY, Ouyang Z, Zhong J, et al. Research progress on vascularization of organoids [J]. *J Biomed Eng*, 2023, 40(4): 625-631. (in Chinese)
- [41] 马潇菁, 洪子炫, 朱舜天, 等. 血管化类器官的构建和研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2023, 54(2): 104-109.
- Ma XJ, Hong ZX, Zhu ST, et al. The construction and research progress of vascularized organoids [J]. *Prog Physiol Sci*, 2023, 54(2): 104-109. (in Chinese)
- [42] 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.
- Fu GS, Chen HL, Yang TL, et al. Progress in organoid coculture models [J]. *Chin J New Drugs*, 2024, 33(10): 996-1001. (in Chinese)
- [43] Yu Y, Sun B, Ye X, et al. Hepatotoxic assessment in microphysiological system: Simulation of the drug absorption and toxic process after an overdosed acetaminophen on intestinal-liver-on-chip [J]. *Food Chem Toxicol*, 2024, 193: 115016.
- [44] Kaur S, Kaur I, Rawal P, et al. Non-matrigel scaffolds for organoid cultures [J]. *Cancer Lett*, 2021, 504: 58-66.
- [45] 陈倩文, 赵思琪, 彭耀进. 类器官: 技术创新与伦理争议 [J]. *合成生物学*, 2024, 5(4): 898-907.
- Chen QW, Zhao SQ, Peng YJ. Organoids: technological innovation and ethical controversies [J]. *Synth Biol J*, 2024, 5(4): 898-907. (in Chinese)
- [46] Kim J, Koo B, Knoblich JA. Human organoids: Model systems for human biology and medicine [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(10): 571-584.
- [47] 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.
- [48] Zhan T, Rindtorff N, Betge J, et al. CRISPR/Cas9 for cancer research and therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 55: 106-119.
- [49] 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.
- [50] Yang H, Cheng J, Zhuang H, et al. Pharmacogenomic profiling of intra-tumor heterogeneity using a large organoid biobank of liver cancer [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(4): 535-551.
- [51] Yan H, Siu HC, Law S, et al. A comprehensive human gastric cancer organoid biobank captures tumor subtype heterogeneity and enables therapeutic screening [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(6): 882-897.