



DOI:10.14188/j.ajsh.20260025

类器官技术在药理毒理评价中的应用研究进展

许鹏飞^{1,2,3†}, 黄献操^{1†}, 彭鑫^{1†}

(1. 武汉大学药学院 组合生物合成与新药发现教育部重点实验室, 湖北 武汉 430071;

2. 武汉大学中南医院 肝胆疾病研究院/移植中心, 湖北 武汉 430071;

3. 发育源性疾病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430071)

摘要: 类器官系由多能干细胞或成体干细胞经自组织过程构建的三维体外培养体系,其能够高度复现靶器官的核心细胞组分、空间拓扑结构及生理功能,现已成为药物研发领域极具潜力的新型替代方法之一。旨在系统梳理类器官技术在药理毒理评价中的最新进展:在药效学评价方面,源自患者的肿瘤类器官在完整保留遗传背景与组织结构的前提下,实现了高通量药物敏感性筛选,助推精准医学范式从单纯的“基因型导向”向实质性的“功能性应答”跨越;在安全性评价方面,肝、心、肾及脑类器官可模拟器官特异性的代谢酶活性、转运体功能及电生理特性,为药物性肝损伤、心脏毒性、肾小管损伤及神经发育毒性等提供了高生理相关性的预测模型;在药代动力学研究方面,肠道和肝脏类器官可稳定表达关键吸收转运体及CYP450代谢酶系,从而有效预测口服药物的吸收特征与肝脏生物转化过程。此外,类器官技术与器官芯片、3D生物打印、CRISPR基因编辑及人工智能等前沿手段深度融合,在微环境重构、基因精准修饰、血管网络构建及高通量智能分析等层面,显著提升了模型的可靠性、标准化程度与预测性能。尽管当前仍受限于血管化不足、免疫微环境缺失、批次间差异及评价体系标准化等挑战,但伴随多器官集成系统的完善及监管认可体系的建立,类器官技术有望成为替代传统动物实验,成为驱动药物研发向精准化、高效化转型的关键技术平台。

关键词: 类器官;新型替代方法;药物筛选;毒理学评价;精准医学

中图分类号: R99

文献标志码: A

文章编号: 2096-3491(2026)03-0217-11

Application of organoid technology in pharmacological and toxicological evaluation

XU Pengfei^{1,2,3†}, HUANG Xiancao^{1†}, PENG Xin^{1†}

(1. Ministry of Education Key Laboratory of Combinatorial Biosynthesis and Drug Discovery, School of Pharmaceutical

Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China; 2. Zhongnan Hospital of Wuhan University, Institute of

Hepatobiliary Diseases of Wuhan University, Transplant Center of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China;

3. Hubei Provincial Key Laboratory of Developmentally Originated Disease, Wuhan 430071, Hubei, China)

Abstract: Organoids are three-dimensional *in vitro* culture systems derived from pluripotent stem cells or adult stem cells through self-organization processes. These models can faithfully recapitulate the key cellular compositions, spatial architectures, and physiological functions of target organs, and have emerged as one of the most promising new approach methodologies (NAMs) in drug development. This review systematically summarizes the recent advances in the applica-

收稿日期: 2026-05-20 修回日期: 2026-06-15 接受日期: 2026-06-15

作者简介: 许鹏飞(1989-),男,教授,研究方向为肝肠代谢性疾病药理与靶标研究,E-mail: pengfeixu@whu.edu.cn;黄献操,硕士生,E-mail: 2022303061001@whu.edu.cn;彭鑫,本科生,E-mail: 2025303061054@whu.edu.cn;†为共同第一作者,对本文有相同的贡献

基金项目: 国家重点研发计划(2024YFC2815900);国家自然科学基金资助项目(82301823, 82373928);中央高校基本科研业务费专项资金(2042025kf0062);武汉市自然科学基金探索计划(晨光计划)(2024040801020224)

引用格式: 许鹏飞, 黄献操, 彭鑫. 类器官技术在药理毒理评价中的应用研究进展[J]. 生物资源, 2026, 48(3): 217-227.

Xu P F, Huang X C, Peng X. Application of organoid technology in pharmacological and toxicological evaluation [J]. Biotic Resources, 2026, 48(3): 217-227.

tion of organoid technology in pharmacological and toxicological evaluation. In pharmacodynamic assessment, patient-derived tumor organoids preserve the original genetic background and tissue architecture, enabling high-throughput drug sensitivity screening and promoting the transition of precision medicine from a purely “genotype-guided” strategy toward a truly “functional response-based” paradigm. In safety evaluation, liver, cardiac, renal, and brain organoids can mimic organ-specific metabolic enzyme activities, transporter functions, and electrophysiological properties, thereby providing physiologically relevant models for predicting drug-induced liver injury, cardiotoxicity, renal tubular injury, and neurodevelopmental toxicity. In pharmacokinetic studies, intestinal and hepatic organoids stably express key absorption transporters and cytochrome P450 enzyme systems, allowing effective prediction of oral drug absorption and hepatic biotransformation. Furthermore, the integration of organoid technology with emerging approaches such as organ-on-a-chip systems, 3D bioprinting, CRISPR-based gene editing, and artificial intelligence has substantially improved model reliability, standardization, and predictive performance through microenvironment reconstruction, precise genetic engineering, vascular network establishment, and intelligent high-throughput analysis. Although current challenges remain, including insufficient vascularization, lack of immune microenvironments, batch-to-batch variability, and limited standardization of evaluation systems, ongoing advances in multi-organ integrated systems and regulatory acceptance frameworks are expected to position organoid technology as a key platform for replacing conventional animal experiments and driving drug development toward greater precision and efficiency.

Key words: organoids; new approach methodologies (NAMs); drug screening; toxicological evaluation; precision medicine

0 引言

动物实验长期以来被视为生物医学研究中药理毒理评价的“金标准”。然而,鉴于物种间在药物代谢酶谱、转运体表达及免疫应答机制上存在显著差异,传统动物模型在预测人体反应方面的局限性愈发凸显。研究显示,约90%的候选药物因在动物模型中未显现毒性或缺乏疗效,最终在人类临床试验中折戟沉沙^[1]。与此同时,围绕动物福利的伦理争议日益激烈,促使全球监管政策加速向非动物方法(non-animal methods)转型。2022年《美国食品药品监督管理局现代化法案2.0》的颁布,标志着药物研发评价范式的重大转折;英国国家动物实验替代、优化和减少中心(NC3Rs)与欧盟《化学品注册、评估、许可和限制法规》(REACH)亦在政策引导与资金支持层面大力推动新型替代方法(new approach methodologies, NAMs)的发展,彰显了国际社会对3R原则(替代、减少、优化)的广泛共识^[2]。近年来,中国监管部门陆续发布多项替代方法验证技术指南,明确支持器官芯片与类器官模型的建设,国家战略正从“跟随式采用”转向“自主创新与验证”。诸多证据表明,类器官相关模型的演进不仅是伦理进步的体现,更是提升科学预测精度与研发效率的必由之路。

相较于传统的二维单层细胞培养,类器官模型凭借立体的空间架构、多样的细胞类型、稳定的遗传背景及高度的生理相关性,为组织形态发生研究、疾

病建模及药物评价提供了强有力的体外工具。目前,基于不同的细胞来源与分化策略,已成功构建涵盖肠道、肝脏、心脏、肾脏、脑组织及肿瘤等多种组织类型的类器官模型。

本文拟从类器官技术的基本特征切入,系统阐述其在药物筛选与药效评价、器官特异性毒性预测及药代动力学研究中的应用现状,重点剖析类器官与器官芯片、3D生物打印、基因编辑及人工智能等新兴技术的融合进展,并客观分析当前模型在血管化构建、标准化实施及微环境复杂性模拟等方面存在的局限,以期类器官技术在药物研发与安全性评价中的规范化应用提供理论参考。

1 类器官技术概述

1.1 类器官

类器官(organoid)是指由人或动物多能干细胞(pluripotent stem cell, PSC)或成体干细胞(adult stem cell, ASC),在特定生长因子和基质条件下,通过自组织过程形成的、含有与体内相应器官相匹配的常驻细胞类型的、可重现组织的空间架构与初步功能特征的三维细胞结构^[3]。与传统的二维单层细胞培养相比较,类器官具有三维空间结构、包含多种分化的细胞类型。特别地,类器官具有类似于生理组织并在一定程度上模仿器官功能的能力,可高度还原体内器官的细胞构成和功能,并且保持遗传和表型稳定^[4]。如图1所示,类器官的分类方法多样,根据细胞来源、分化程度和器官特性的不同,类器官

可分为以下几类^[5-7]: (1) 胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ESC) 来源的类器官, 包括脑类器官、心脏类器官、胰腺类器官等; (2) 诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC) 来源的类器官; (3) 成体组织来源的类器官, 包括肠类器官、肾脏类器官、乳腺类器官等; (4) 患者来源的肿瘤类器官 (patient-derived tumor organoid, PDO)。

1.2 类器官技术

在生物学角度, 类器官是组织工程和干细胞生物学的重要进展, 为组织形态发生和器官发生的体外建模提供了强有力手段^[8]。而基于干细胞的自我更新和多向分化能力, 给予适当的培养条件, 如基质支持、生长因子、细胞间相互作用等, 使细胞能够在体外进行类似于体内的自组织过程, 形成具有原始器官组织学特征的结构的技术就是类器官技术。例如, 肠类器官从患者肠道组织直接分离成体干细胞进行体外培养或通过分化诱导多能干细胞或胚胎干细胞获得, 能够模拟肠道上皮的隐窝-绒毛轴结构、细胞多样性和生理功能, 目前应用于肠道发育、干细胞生物学、疾病建模和药物筛选^[9-11]。

类器官的生成与工程生物材料和类器官培养方法相关^[8]。在工程生物材料方面, 影响细胞增殖、分化和成熟的主要参数有: 细胞黏附配体、基质几何形状和力学性能。为开发先进可靠的类器官, 工程生物材料优化了基质的生物、化学和物理特性, 使得大多数用于细胞培养的工程基质和水凝胶具有机械弹性^[8,12]。而根据构建原理和技术特点的不同, 类器官的培养有以下几类方法^[13]: (1) 3D 简单培养, 指在培

养皿中的脱细胞外基质上生成类器官。已被广泛应用, 但存在缺乏营养物质和气体交换以及废物清除、缺乏类器官的可重复性和均匀性等问题^[8]; (2) 凝胶支架培养: 常用 matrigel 等水凝胶提供 3D 生长基质和信号支持, 但成分复杂、存在批次差异; (3) 旋转生物反应器: 通过动态培养改善营养和氧气供给, 促进细胞增殖分化, 但对剪切力敏感; (4) 气液界面法: 特别适用于呼吸道和皮肤模型, 改善氧合, 促进定向分化; 但操作难度大, 不易高通量化^[4]; (5) 新型类器官技术: 器官芯片技术、3D 生物打印等。

类器官技术具有独特优势, 在药理学、毒理学、药代动力学等领域内都发挥了重要作用。类器官技术的广泛应用不仅深化了人类对复杂生理和病理过程的理解, 推动了学科发展, 还拓展了人类健康研究的范畴。

2 类器官在药理学研究中的应用

类器官能够保持组织来源细胞的遗传背景和功能特性^[3], 因此在药物筛选中具有较高的预测价值。对比传统的二维细胞培养模型和动物模型, 类器官可提供更贴近于体内生理环境的三维组织结构, 在抗肿瘤药物筛选、精准医疗中有重要应用^[3,14]。

2.1 抗肿瘤药物筛选

肿瘤患者来源类器官可保持肿瘤的基因突变和组织结构, 用于抗肿瘤药物敏感性测试、个体化治疗方案选择、靶向药物筛选等方面时, 具有显著优势^[14]。一方面, 用患者自身肿瘤构建类器官并直接用于测试化疗、靶向、免疫及联合用药等的效果, 再

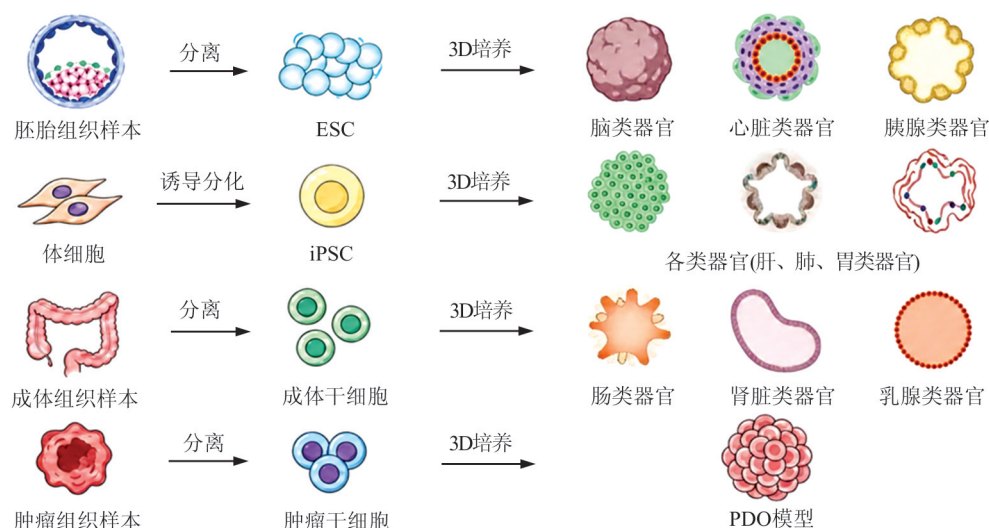


图1 类器官的形成及分类示意图

Figure 1 Schematic diagram of the formation and classification of organoids

ESC, 胚胎干细胞; iPSC, 诱导多能干细胞

ESC, embryonic stem cell; iPSC, induced pluripotent stem cell

基于体外药敏结果与患者体内疗效高度一致的客观条件,可提前判断是否耐药、是否获益,进而个体化地选出最有效、最安全的方案^[15-16]。此外,类器官可模拟肿瘤真实耐药过程,揭示基因、通路、微环境导致的耐药原因,指导逆转耐药,优化治疗方案^[17]。另一方面,类器官具备建模与药敏检测周期短、药物筛选通量高的突出优势,检测速度显著快于人源肿瘤异种移植模型(patient-derived xenograft models, PDX),可同步完成多种药物及联合用药方案的高效筛选,同时能够减少实验动物使用、符合动物实验3R伦理原则,大幅降低了药物研发与临床检测的成本^[18],例如,结直肠癌、肝癌和肺癌等肿瘤类器官已广泛用于高通量药物筛选平台。

2.2 精准医学

患者来源类器官为精准医学提供了从基因型走向走向功能性精准的关键突破。传统精准医疗是基于基因检测指导靶向用药,但基因状态并不能完全决定药物的真实疗效;而患者来源类器官源自个体肿瘤组织,可在体外高度还原肿瘤的结构、异质性与微环境^[19],能够更直接地、功能性地预测患者对特定药物的敏感性,真正实现“先试药、再用药”的个体化治疗模式^[20]。也就是说,类器官可以完成个体化药物选择、疗效预测、耐药机制解析这3大核心任务,弥补基因检测无法反映药物实际作用效果的不足,使治疗决策从“基于突变”转变为“基于功能应答”^[16,20],提升了精准治疗的可靠性与成功率。

3 类器官在毒理学评价中的应用

在毒理学领域,类器官能够模拟器官特异性结构和功能,通过复现细胞间通讯、代谢活动及空间组织等组织水平特征,提供更具生理相关性和预测性的数据,因此在药物肝毒性、心脏毒性、肾毒性以及神经毒性预测方面具有重要价值^[21]。

3.1 肝毒性评价

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是导致临床停药、药物研发失败的重要原因,肝类器官已成为研究DILI的核心研究载体,在预测药物肝毒性方面具有重要的应用价值。肝类器官系统能够在体外重现肝脏分区特征,为研究肝脏发育、代谢稳态维持、疾病进展以及最终实现精准治疗提供了新的平台^[22]。在药物代谢过程研究中,肝类器官能高度复刻肝细胞的代谢功能、胆汁酸代谢过程、CYP450酶活性,促进精准安全的药物肝毒性筛查。

经对乙酰氨基酚(N-acetyl-p-aminophenol, APAP)干预过后,会造成肝类器官线粒体功能障

碍、氧化应激变化及肝细胞凋亡,均与急性肝衰竭的临床表现高度相似^[23]。Shinozawa等^[24]基于PSC来源肝类器官的高通量筛选平台,通过检测细胞存活率与胆汁淤积功能相关指标,评估238种上市药物的肝毒性,评价结果具有较好的人体生理相关性,反映了该平台用于药物肝毒性评价的优势。研究人员通过检测白蛋白水平、糖原蓄积程度及细胞色素P450活性等多项肝细胞功能指标,证实了原代人类肝细胞来源的肝类器官中,可以分化形成成熟肝细胞^[25]。此外,在DILI研究中,这些类器官模型还可以表现出相当于甚至优于原代肝细胞的敏感性,展现出其在药物肝毒性研究方面的潜力。

3.2 心脏毒性评价

心脏类器官能在一定程度上模拟发育期人类心脏的功能特征、组织结构及细胞组成,并能够模拟人类心脏发生的早期关键发育阶段^[26]。心脏毒性是各类抗肿瘤药物十分常见的不良反应,会对人体产生较强的负面影响。心脏类器官能够模拟心肌细胞收缩功能、心电生理活动及药物诱导的心律失常,在研究心血管疾病与药物心脏毒性方面有着重要作用。

一方面,心脏类器官可复现低氧环境下多柔比星所呈现的心脏毒性,这表明人类心脏类器官能够在三维组织水平上模拟药物诱导/加剧的心脏毒性反应,包括心脏功能损伤与纤维化效应^[27]。另一方面,人心脏类器官可用于观察短QT综合征(short QT interval syndrome, SQTS)等心律失常综合征中复杂的电生理现象,呈现出传导和折返等关键病理特征。人心脏类器官还可用于评估不同抗心律失常药物的疗效。与SQTS患者临床观察结果一致,人心脏类器官模型成功再现了患者常用有效药物奎尼丁可延长组织波长并预防心律失常的发生,而经典Ikr阻滞剂索他洛尔则无法起到相应的治疗效果,这凸显了心脏类器官在心律失常风险方面的预测价值^[28]。

3.3 肾毒性评价

肾脏是药物排泄的主要场所,因其高血流量及肾小管上皮细胞中活跃的药物转运功能,被视为对药物和毒素高敏感的器官,许多药物会导致肾损伤^[29]。药物不仅通过肾小球过滤,还会经由有机阴离子转运体(organic anion transporter, OAT)或有机阳离子转运体(organic cation transporter, OCT)等转运蛋白经肾小管排泄,从而显著增加药物对肾小管细胞的暴露量^[30]。

肾脏类器官可表达关键转运蛋白,如:OAT1、OAT3及OCT2,并模拟肾小管重吸收和分泌过程。

如替诺福韦和马兜铃酸可在肾类器官中诱导近端肾小管损伤,该损伤可被OAT抑制剂丙磺舒缓解且不损伤足细胞^[29]。类似地,顺铂可导致肾类器官中的近端肾小管损伤,而OCT抑制剂西咪替丁能缓解该损伤,这些结果共同表明肾类器官可用于预测药物的肾毒性。

3.4 神经毒性研究

脑类器官可通过PSC定向分化在体外构建,能够高度模拟人类大脑的神经发生、皮层分层及神经网络形成等关键发育过程,因此可用于研究病毒感染机制、神经退行性疾病、成瘾机制以及药物与环境毒物的神经毒性。

与传统的二维细胞培养及动物模型相比,类器官在细胞水平分析病毒感染机制方面具有显著优势。类器官能更好地模拟人体的生理状态,为研究人类特异性病毒致病机制提供更精准的见解^[21]。在Zika病毒暴发期间,研究人员借助脑类器官模型,模拟了Zika病毒对胎儿神经系统的影响,复现了小头畸形的表型及相应的表现^[31]。多巴胺能神经元主要起源于腹侧中脑,在神经退行性疾病的发生发展以及成瘾相关行为表型中发挥重要作用^[32]。中脑类器官可复现多巴胺能神经元与星形胶质细胞分化等中脑发育关键特征,构建毒素诱导的帕金森病模型^[33]。阿片类药物芬太尼暴露可导致hPSC来源的中脑类器官发生神经发育损伤,为探讨阿片类药物暴露对人类中脑发育的影响提供了有效的研究平台^[34]。除此之外,脑类器官可以用于研究长春新碱对大脑发育的神经毒性作用以及评估化疗药物(特别是紫杉醇)诱导的神经毒性^[35-36],充分证明了类器官技术在评估小分子药物神经毒性中的应用价值。

4 类器官在药代动力学研究中的应用

类器官作为高度仿生人体器官生理结构与功能的三维体外模型,正逐步替代传统细胞系与动物模型,不仅用于药效和毒性研究,还能用于药代动力学研究,在药物吸收、转运、代谢、排泄等关键环节发挥重要作用。

4.1 肠道类器官

肠道类器官保留自组织结构,可形成人体肠道隐窝-绒毛结构,表现出多向分化能力,是研究口服药物药代动力学的理想模型。

在药物吸收研究中,肠道类器官能稳定表达SGLT1、PepT1、P-gp、OATP1A2、ASBT、BCRP和MRP1等调控药物吸收和生物利用度的转运蛋白^[37-40],可区分高、中、低渗透性药物,精准模拟人体

肠道对普萘洛尔、地高辛等临床药物的吸收效率^[37]。在药物转运研究中,肠道类器官衍生的二维单层模型可实现药物双向转运检测,清晰呈现磺胺水杨酸等药物从基底外侧至顶端的特异性转运过程,准确反映药物在肠道上皮组织中的跨膜转运特点,同时还能评估转运体介导的药物-药物相互作用^[41]。人多能干细胞(hPSC)定向诱导分化形成的人小肠上皮细胞模型,具备相关的生理功能,可用于预测口服药物在人体肠道中的吸收。该模型不仅保留了肠道特征性分子表达与多样细胞构成,还高表达具有活性的肠道转运蛋白及CYP3A4等关键代谢酶,在预测经CYP3A4代谢且由肠道吸收的化合物方面,优于传统Caco-2单层细胞培养体系,所得药动力学结果与人体临床吸收代谢特征生理相关性更高^[42]。由此可见,肠道类器官能够高度模拟人体肠道的生理代谢环境,在口服药物体内药动力学评价中具备重要应用价值。

4.2 肝脏类器官

肝脏是药物代谢的核心器官,肝脏类器官可高度模拟肝脏实质细胞功能与微环境,研究CYP酶代谢、胆汁酸代谢、药物生物转化等,在药代动力学代谢研究中具备不可替代的价值。

在CYP酶代谢研究中,iPSC来源的肝细胞往往呈现胎儿样的CYP酶表达谱,且缺乏充分的CYP酶介导的肝脏代谢功能,从而限制了其在成人药物代谢研究中的应用价值。相比之下,肝类器官通常较二维iPSC来源的肝细胞(HLCs)表现出更高的成熟度^[43]。使用单室模型对肝类器官芯片系统中的对乙酰氨基酚进行药代动力学分析,通过计算 K_m 值,验证了肝类器官芯片中CYP450系统的代谢功能与人体相似^[44]。分化型肝细胞类器官能高表达胆汁酸合成限速酶,高效合成甘氨酸/牛磺酸结合型胆汁酸,并通过胆汁酸盐输出泵蛋白、多药耐药相关蛋白2转运至胆小管,能完整模拟人体肝脏胆汁酸代谢全过程^[45]。肝脏类器官芯片还可以用于肝脏药物II相代谢研究,Görgens等^[46]发现肝脏类器官芯片中,司坦唑醇葡萄糖醛酸结合型代谢物的总体特征与人体尿液中代谢物组成一致。这充分显示出了类器官在药代动力学研究中的应用潜力。

5 类器官技术与新兴技术融合

当前类器官研究已从单一培养体系迈向多技术交叉融合阶段,将器官芯片、3D生物打印、CRISPR基因编辑、人工智能与高通量筛选等新兴技术与类器官结合,从微环境构建、基因精准修饰、大规模筛

选到智能数据分析等层面全面赋能,极大提升了类器官模型在药理毒理评价中的可靠性、通量与预测性能。

5.1 类器官芯片技术

类器官芯片(organoids-on-a-chip, OoC)作为一种新兴技术,通过整合类器官与器官芯片,可以在体外模拟体内生理特点的组织微环境,有助于引导干细胞的生长、分化以及类器官形态发生,提高模型的生理相关性^[47-48]。

将微流控技术结合起来,能够开发基于人类肠上皮细胞的人类肠道类器官芯片模型,该模型为研究生理及病理生理条件下的肠道屏障功能提供了先进的工具,在精确地分析双向细胞因子分泌机制的同时还能捕获到上皮细胞形成跨屏障定向浓度梯度这一重要功能^[49]。而人胃类器官芯片则可以通过控制腔内流体的流动,来调节胃类器官的节律性收缩和舒张,进而实现对胃的蠕动过程的模拟。这类芯片可应用于人体胃生理学的体外研究、疾病建模和药物筛选等领域中^[50]。Quintard等^[51]开发了一种基于环状烯烃共聚物材料、蛇形通道与流体动力学捕获的微流控平台,通过层流灌注与人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)构建的内皮网络实现hPSC来源血管类器官及胰岛球体的功能性血管化、管腔吻合与生理灌注,显著促进类器官生长成熟与功能提升,为体外构建可灌注血管化类器官芯片奠定了基础。

5.2 3D生物打印技术

3D打印类器官技术具有开发更精确可靠的大规模生产方法的优势,不仅适用于药物、疫苗及口罩、防护服等生物应用材料的生产,还可用于组织类器官的制备。生物3D打印技术与类器官模型的深度融合,可使类器官实现结构可控、多细胞培养及血管化结构构建。

使用3D打印碳水化合物玻璃作为牺牲模板,可构建出具有可灌注内皮化血管网络的类器官结构^[52]。结合牺牲性生物打印技术,制备出具有血管系统、多细胞类型及细胞外基质组分的类器官模型。然而灌注系统的局限性凸显了工艺优化的必要性。在后续研究中,该团队对多材料生物打印技术进行了优化,成功制备出厚度大于1 cm的可连续灌注的血管化人体组织,这是类器官工程领域中的重要进展^[53-54]。

5.3 CRISPR基因编辑技术

CRISPR/Cas9作为一种高效的基因编辑技术,能够高效准确地对类器官进行基因敲除、敲入、激活

或者抑制。借助该项技术,研究人员能够建立各类疾病的类器官模型、探索疾病相关基因功能以及探索药物靶标。

采用CRISPR基因组工程技术,对人类胎儿脑类器官进行遗传改造,以此构建自下而上的脑肿瘤模型,用于体外研究人类大脑发育及脑肿瘤发生的相关机制^[55]。Freedman团队^[56]运用CRISPR技术,对多囊蛋白1(PKD1)、多囊蛋白2(PKD2)进行改造,用于多囊肾病模型构建。该团队后续研究利用PKD1和PKD2突变型肾脏类器官,成功鉴定出多囊肾病早期发生的关键调控因子^[57]。

将类器官技术与CRISPR技术相结合,不仅可以用于建立疾病模型,还可以探索疾病相关基因与疾病机制。构建了基于人类结肠类器官的CRISPR/Cas9高通量筛选体系,可用于肿瘤驱动因子的功能验证,并鉴定TGFBR2是结直肠癌的相关抑癌基因^[58]。利用CRISPR技术双敲除肿瘤蛋白p53(TP53)与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A(CDKN2A),使胃食管连接部类器官表现出早期癌变的特征,阐明胃食管交界处肿瘤的癌变机制^[59]。将CRISPR-Cas9筛选技术与神经类器官/组装类器官技术结合,成功将数百个疾病基因定位至细胞通路及人类神经发育特定环节^[60],可用于探究人类大脑发育与疾病机制,为新型治疗药物的发现奠定基础。

5.4 人工智能与高通量筛选

类器官技术与人工智能技术的结合是类器官研究中的一个新兴领域。人工智能(artificial intelligence, AI)作为极具潜力的技术工具,能更有效助力hPSC来源类器官研究领域的挑战突破。对hPSC来源类器官的图像数据分析存在显著挑战,特别是在细胞分割和表型注释领域。在处理排列致密、光学不透明的细胞聚集体时,即便是经验丰富的图像分析专家,也常常难以精确、高效地实现细胞分割与表型注释。这些聚集体中细胞之间的相互作用强烈,也进一步增加了分析的难度。不过, AI技术为基于图像的特征分析提供了解决方案,特别是当AI与自动化显微镜技术及高通量筛选平台相结合使用时,其效果更好^[61]。例如,卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)模型已成功应用于荧光核染色单张显微图像切片中肠道类器官细胞核的自动化追踪,该方法在保持与人工追踪同等质量的前提下,显著提升了图像分析速度^[62]。此外, CNN还可基于明场图像对大量hPSC来源肠道类器官进行尺寸与定位的自动化量化分析^[63]。在hPSC来源的脑类器官中,逻辑回归或多

层感知器模型能够从明场图像中实现形态学定量分析,并从数百个类器官的荧光图像中实现报告基因表达定量分析^[64]。

6 类器官模型的局限性

尽管类器官在药理毒理评价中具有巨大潜力,但仍存在一些问题:缺乏血管系统、器官成熟度不足、缺乏完整的微环境、批次差异、标准化不足、缺乏统一培养和评价标准等。

缺乏功能性的血管系统,在较大类器官的核心部位常会出现缺氧和养料匮乏的现象,进而造成组织坏死及功能障碍。为了解决这些问题,只有在类器官结构中构建血管网络,才能更好地发挥类器官的应用潜力^[26, 65-66]。也由于培养环境的限制,缺乏氧气与营养供给,PSC来源的类器官只能达到一定的成熟度,生长至毫米,甚至微米尺度,在外观上类似胎儿组织,因此类器官的生命周期与功能表现都受到了限制^[67]。例如,类器官在很大程度上模拟了胎儿大脑的发育阶段,这将使得类器官难以模拟一些影响成年大脑的神经系统疾病,如阿尔茨海默病^[68-69]。

目前,成人干细胞来源的类器官仅包含上皮细胞,缺乏相关基质细胞且基质相互作用有限。因此,当前普遍观点是通过在上皮类器官中添加免疫细胞、成纤维细胞、神经元细胞及细胞外基质等其他细胞类型来构建更复杂的模型。此外,如何确定最佳细胞比例、维持免疫细胞与成纤维细胞的获得性激活状态仍是亟待解决的问题^[70]。大多数PDO在培养过程中缺乏周围基质细胞,无法重建肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)。该TME不仅包含周围成纤维细胞和内皮细胞,还包括免疫细胞及细胞外基质。PDO中TME的缺失可能影响其在预测临床效果中的应用价值^[71]。

另外,人类类器官培养依赖于小鼠来源的细胞外基质替代物,例如基质胶(matrigel)和基底膜提取物,以此来模拟人体细胞外基质的微环境。这些提取物因批次生产导致成分存在差异性,这会影响生物研究中实验结果的可重复性^[68]。在应用环节,即使是同一组织类型的类器官,在培养过程中,其大小、形态等方面都存在较大的不确定性。标准化的器官构建技术体系目前还没有建立起来,不同的实验室构建出来的类器官模型会有很大的差异,这不仅会导致药物筛选、毒性评价等应用结果产生较大偏差,同时也为后续转化研究与临床应用带来很大的风险。

7 总结与展望

随着类器官技术与干细胞技术、微流控技术、人工智能等技术的结合,类器官将会在药理毒理评价中展现出更广阔的应用前景。未来,类器官在药理毒理评价方面会有更广泛的应用。发展重点主要在以下几个方面:(1)多器官类器官系统(multi-organoid systems)将成为重要方向,通过把肝、肾、肠、心、脑等不同类器官整合起来,将其构建成“人体微型系统(human-on-chip)”,这将会更好地模拟药物在人体内的吸收、分布、代谢与排泄过程,从而提升毒性预测的准确性;(2)血管化类器官的发展进步将解决氧气供给、营养供给和物质交换不足等问题,以使类器官实现更高的组织成熟度和更贴近真实器官的功能性;(3)免疫类器官的研发将有助于阐明药物与免疫微环境之间的作用机制,为免疫毒性评价和免疫治疗研究提供新工具;(4)借助人工智能技术,AI驱动类器官药物筛选平台可以实现高通量数据分析、毒性信号识别和候选药物优化,使评价效率更高、结果更精确;(5)类器官技术还需要进一步提升其标准化建设,包括培养体系、质量控制及评价指标等方面,并逐步建立监管认可体系。

总之,作为一种新兴的三维体外模型,类器官能较为真实地模拟人体器官的形态和功能,对于药物筛选、毒性预测以及个体化用药具有重要意义,并在新药研发和药理毒理研究方面展现出巨大的潜力。随着生物工程、微流控和人工智能等技术的发展,类器官有望成为未来药物研发和安全性评价的新平台。

参考文献

- [1] Liu W Q, Pang P D, Wu C A, et al. New approach methodologies for drug discovery[J]. Cell, 2026, 189(7):1877-1903.
- [2] Zhu H Y, Lin X Y, Weng Q J, et al. From animal models to new approach methodologies: opportunities and challenges[J]. The Innovation, 2026: 101260.
- [3] 孙强. 类器官不是器官[J]. 实验动物与比较医学, 2025, 45(5): 649-654.
Sun Q. Organ-like organs are not organs[J]. Laboratory Animal and Comparative Medicine, 2025, 45(5): 649-654.
- [4] 刘薇, 梅玺丽, 陈雨萌, 等. 3D类器官模型的研究进展及其在化学品毒理学评价中的应用展望[J]. 生态毒理学报, 2021, 16(4): 32-42.
Liu W, Mei X L, Chen Y M, et al. Progress in 3D organoid models and application perspectives in toxicity test of chemicals[J]. Asian Journal of Ecotoxicology,

- 2021, 16(4): 32-42.
- [5] Yang J Y, Jiang Y, Li M X, et al. Organoid, organ-on-a-chip and traditional Chinese medicine[J]. Chinese Medicine, 2025, 20(1): 22.
- [6] Ingber D E. Human organs-on-chips for disease modeling, drug development and personalized medicine[J]. Nature Reviews Genetics, 2022, 23(8): 467-491.
- [7] Yao Q G, Cheng S, Pan Q L, et al. Organoids: development and applications in disease models, drug discovery, precision medicine, and regenerative medicine[J]. MedComm, 2024, 5(10): e735.
- [8] 程玮璐, 王泽华, 张译丹, 等. 类器官技术在医疗领域的应用和监管挑战[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(1): 202-210.
- Cheng W L, Wang Z H, Zhang Y D, et al. Application and regulatory challenges of organoid technology in medical field[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2025, 29(1): 202-210.
- [9] 崔璐, 郝玉霞. 结肠类器官在溃疡性结肠炎中的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2025, 34(7): 946-949.
- Cui L, Hao Y X. Research progress on colonic-like organs in ulcerative colitis[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2025, 34(7): 946-949.
- [10] 欧静, 徐珍妮, 刘登群, 等. 3D培养体系中不同肠上皮细胞株形成肠类器官潜能的比较及应用[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(1): 31-38.
- Ou J, Xu Z N, Liu D Q, et al. Potential capacities of different intestinal epithelial cell lines to form enteroids in 3D culture system: comparison and application[J]. Journal of Third Military Medical University, 2020, 42(1): 31-38.
- [11] 依米妮古丽·麦麦提, 麦麦提亚森·多力昆, 古丽那孜·别克达吾来提, 等. 胰岛素抵抗小鼠小肠类器官模型构建及黄诺玛甘对此模型肠黏膜屏障的保护作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2024, 38(2): 105-112.
- MaimaitiYiminiguli1, Maimaitiyasen Duolikun1, Gulnazi Biekedawulaiti, et al. Construction of small intestinal organoid model in insulin-resistant mice and protective effect of flavanomorein on intestinal mucosal barrier in this model[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2024, 38(2): 105-112.
- [12] 徐雪, 周玉婷, 杨聪, 等. 骨类器官的构建策略、生物材料创新与再生医学应用前沿[J]. 生物医学, 2026, 16(1): 82-94.
- Xu X, Zhou Y T, Yang C, et al. Bone organoids: construction strategies, biomaterial innovations, and frontiers in regenerative medicine[J]. Hans Journal of Biomedicine, 2026, 16(1): 82-94.
- [13] 邱焕璐, 杜浩然, 胡慧丽. 类器官互作模型研究现状与趋势[J]. 中国细胞生物学学报, 2025, 47(9): 2259-2270.
- Qiu H L, Du H R, Hu H L. Research status and trends of organoid interaction models[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2025, 47(9): 2259-2270.
- [14] Kim S Y, van de Wetering M, Clevers H, et al. The future of tumor organoids in precision therapy[J]. Trends in Cancer, 2025, 11(7): 665-675.
- [15] 汤璇, 王永刚, 黄毓婧, 等. 精准医疗时代下的肿瘤类器官研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2026, 36(3): 205-220.
- Tang X, Wang Y G, Huang Y J, et al. Advances in tumor organoid research in the era of precision medicine[J]. China Oncology, 2026, 36(3): 205-220.
- [16] 牟健诚, 罗杰, 刘皓天, 等. 精准医疗背景下乳腺癌类器官药物治疗领域的应用与前景[J]. 中国组织工程研究, 2026, 30(19): 5033-5039.
- Mou J C, Luo J, Liu H T, et al. Application and prospects of precision-medicine-driven breast cancer organoids in therapeutic drug discovery[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2026, 30(19): 5033-5039.
- [17] 石铭, 高竞焜, 吴嘉兴, 等. 患者来源肿瘤类器官临床药敏检测的回顾性分析: 精准医疗与转化医学的机遇和挑战[J]. 中国科学: 生命科学, 2026, 56(4): 894-911.
- Shi M, Gao J K, Wu J X, et al. Review of patient-derived cancer organoids on drug-sensitivity prediction from the aspect of clinical oncotherapy[J]. Scientia Sinica (Vitae), 2026, 56(4): 894-911.
- [18] 王梦杰, 王璐, 樊志敏. 结直肠癌类器官药物敏感性检测指导肿瘤患者精准治疗的研究进展[J]. 系统医学, 2024, 9(8): 187-191.
- Wang M J, Wang L, Fan Z M. Research progress of organoid drug sensitivity detection to guide precision treatment of cancer patients in colorectal cancer[J]. Systems Medicine, 2024, 9(8): 187-191.
- [19] 兰春燕. 基于多模态无标记成像的乳腺癌类器官特征分析及其在免疫治疗药效评价中的应用研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2025.
- Lan C Y. Characterization of breast cancer organoids via multimodal label-free imaging and their applied research in immunotherapy efficacy evaluation [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2025.
- [20] 林瑞华, 张雨恬, 王学成, 等. 基于互联网模式下的中医药个体化智慧诊疗服务模式研究[J]. 中草药, 2022, 53(13): 4223-4232.
- Lin R H, Zhang Y T, Wang X C, et al. Research on

- individualized intelligent diagnosis and treatment service mode of traditional Chinese medicine based on internet mode [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2022, 53(13): 4223-4232.
- [21] Nguyen X H, Yoo J. Current status and future prospects of toxicity assessment using organoids[J]. *Toxicological Research*, 2025, 41(4): 325-333.
- [22] Al Reza H, Santangelo C, Iwasawa K, et al. Multizonal liver organoids from human pluripotent stem cells [J]. *Nature*, 2025, 641(8065): 1258-1267.
- [23] Zhang C, Zhang Q, Li J, et al. Integration of *in vitro* data from three dimensionally cultured HepaRG cells and physiologically based pharmacokinetic modeling for assessment of acetaminophen hepatotoxicity [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2020, 114: 104661.
- [24] Shinozawa T, Kimura M, Cai Y Q, et al. High-fidelity drug-induced liver injury screen using human pluripotent stem cell-derived organoids [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 831-846. e10.
- [25] Salas-Silva S, Kim Y, Kim T H, et al. Human chemically-derived hepatic progenitors (hCdHs) as a source of liver organoid generation: application in regenerative medicine, disease modeling, and toxicology testing[J]. *Biomaterials*, 2023, 303: 122360.
- [26] Escopete S, Arzt M, Mozneb M, et al. Human cardiac organoids for disease modeling and drug discovery[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2026, 32(3): 256-268.
- [27] Richards D J, Li Y, Kerr C M, et al. Human cardiac organoids for the modelling of myocardial infarction and drug cardiotoxicity[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2020, 4(4): 446-462.
- [28] Shinnawi R, Shaheen N, Huber I, et al. Modeling reentry in the short QT syndrome with human-induced pluripotent stem cell-derived cardiac cell sheets [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, 73(18): 2310-2324.
- [29] Susa K, Kobayashi K, Galichon P, et al. ATP/ADP biosensor organoids for drug nephrotoxicity assessment [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2023, 11: 1138504.
- [30] Nigam S K, Wu W, Bush K T, et al. Handling of drugs, metabolites, and uremic toxins by kidney proximal tubule drug transporters[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2015, 10(11): 2039-2049.
- [31] Garcez P P, Loiola E C, Madeiro da Costa R, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids [J]. *Science*, 2016, 352 (6287) : 816-818.
- [32] Huang R Q, Gao F, Yu L Q, et al. Generation of neural organoids and their application in disease modeling and regenerative medicine [J]. *Advanced Science*, 2025, 12(29): e01198.
- [33] Nickels S L, Modamio J, Mendes-Pinheiro B, et al. Reproducible generation of human midbrain organoids for *in vitro* modeling of Parkinson's disease[J]. *Stem Cell Research*, 2020, 46: 101870.
- [34] Kim H S, Xiao Y, Chen X J, et al. Chronic opioid treatment arrests neurodevelopment and alters synaptic activity in human midbrain organoids [J]. *Advanced Science*, 2024, 11(21): 2400847.
- [35] Liu F K, Huang J, Liu Z X. Vincristine impairs microtubules and causes neurotoxicity in cerebral organoids [J]. *Neuroscience*, 2019, 404: 530-540.
- [36] Scholz S, Lewis K, Saulich F, et al. Induced pluripotent stem cell-derived brain organoids as potential human model system for chemotherapy induced CNS toxicity[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2022, 9: 1006497.
- [37] Kourula S, Derksen M, Jardi F, et al. Intestinal organoids as an *in vitro* platform to characterize disposition, metabolism, and safety profile of small molecules [J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2023, 188: 106481.
- [38] Tanaka K, Mochizuki T, Baba S, et al. Robust and reproducible human intestinal organoid-derived monolayer model for analyzing drug absorption[J]. *Scientific Reports*, 2025, 15: 11403.
- [39] Okada K, Yokota J, Yamashita T, et al. Establishment of human intestinal organoids derived from commercially available cryopreserved intestinal epithelium and evaluation for pharmacokinetic study[J]. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2024, 54: 100532.
- [40] Onozato D, Yamashita M, Nakanishi A, et al. Generation of intestinal organoids suitable for pharmacokinetic studies from human induced pluripotent stem cells[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2018, 46 (11) : 1572-1580.
- [41] Michiba K, Maeda K, Shimomura O, et al. Usefulness of human jejunal spheroid - derived differentiated intestinal epithelial cells for the prediction of intestinal drug absorption in humans[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2022, 50(3): 204-213.
- [42] Kwon O, Jung K B, Lee K R, et al. The development of a functional human small intestinal epithelium model for drug absorption [J]. *Science Advances*, 2021, 7 (23): eabh1586.

- [43] Kim H, Park H J. Current hPSC-derived liver organoids for toxicity testing: cytochrome P450 enzymes and drug metabolism [J]. *Toxicological Research*, 2025, 41(2): 105-121.
- [44] Chen X Y, Bao F, Liu J Y, et al. A human liver organoids-on-chip for the assessment of drug-induced liver injury [J]. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 2026, 27(1): 30.
- [45] Igarashi R, Oda M, Okada R, et al. Generation of human adult hepatocyte organoids with metabolic functions [J]. *Nature*, 2025, 641(8065): 1248-1257.
- [46] Görgens C, Ramme A P, Guddat S, et al. Organ-on-a-chip: determine feasibility of a human liver microphysiological model to assess long-term steroid metabolites in sports drug testing [J]. *Drug Testing and Analysis*, 2021, 13(11/12): 1921-1928.
- [47] Takebe T, Zhang B Y, Radisic M. Synergistic engineering: organoids meet organs-on-a-chip [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21(3): 297-300.
- [48] Wang Y Q, Wang L, Zhu Y J, et al. Human brain organoid-on-a-chip to model prenatal nicotine exposure [J]. *Lab on A Chip*, 2018, 18(6): 851-860.
- [49] Hensel I V, Éliás S, Steinhauer M, et al. Advanced human organoid-on-chip with physiological cellular complexity reveals bidirectional secretion patterns [J]. *iScience*, 2026, 29(2): 114418.
- [50] Lee K K, McCauley H A, Broda T R, et al. Human stomach-on-a-chip with luminal flow and peristaltic-like motility [J]. *Lab on A Chip*, 2018, 18(20): 3079-3085.
- [51] Quintard C, Tubbs E, Jonsson G, et al. A microfluidic platform integrating functional vascularized organoids-on-chip [J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 1452.
- [52] Miller J S, Stevens K R, Yang M T, et al. Rapid casting of patterned vascular networks for perfusable engineered three-dimensional tissues [J]. *Nature Materials*, 2012, 11(9): 768-774.
- [53] Kolesky D B, Truby R L, Gladman A S, et al. 3D bioprinting of vascularized, heterogeneous cell-laden tissue constructs [J]. *Advanced Materials*, 2014, 26(19): 3124-3130.
- [54] Kolesky D B, Homan K A, Skylar-Scott M A, et al. Three-dimensional bioprinting of thick vascularized tissues [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(12): 3179-3184.
- [55] Pagliaro A, Andreatta F, Finger R, et al. Generation of human fetal brain organoids and their CRISPR engineering for brain tumor modeling [J]. *Nature Protocols*, 2025, 20(7): 1846-1883.
- [56] Freedman B S, Brooks C R, Lam A Q, et al. Modeling kidney disease with CRISPR-mutant kidney organoids derived from human pluripotent epiblast spheroids [J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 8715.
- [57] Cruz N M, Song X W, Czerniecki S M, et al. Organoid cystogenesis reveals a critical role of microenvironment in human polycystic kidney disease [J]. *Nature Materials*, 2017, 16(11): 1112-1119.
- [58] Michels B E, Mosa M H, Streibl B I, et al. Pooled *in vitro* and *in vivo* CRISPR-Cas9 screening identifies tumor suppressors in human colon organoids [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(5): 782-792. e7.
- [59] Zhao H, Cheng Y L, Kalra A, et al. Generation and multiomic profiling of a *TP53/CDKN2A* double-knock-out gastroesophageal junction organoid model [J]. *Science Translational Medicine*, 2022, 14(673): eabq6146.
- [60] Meng X L, Reis N, Bassik M C, et al. CRISPR screens in human neural organoids and assembloids [J]. *Nature Protocols*, 2025: 1-21.
- [61] Maramraju S, Kowalczewski A, Kaza A, et al. AI-organoid integrated systems for biomedical studies and applications [J]. *Bioengineering & Translational Medicine*, 2024, 9(2): e10641.
- [62] Kok R N U, Hebert L, Huelsz-Prince G, et al. OrganoidTracker: efficient cell tracking using machine learning and manual error correction [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240802.
- [63] Kassis T, Hernandez-Gordillo V, Langer R, et al. OrgaQuant: human intestinal organoid localization and quantification using deep convolutional neural networks [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 12479.
- [64] Gritti N, Le Lim J, Anlaş K, et al. MOrgAna: accessible quantitative analysis of organoids with machine learning [J]. *Development*, 2021, 148(18): dev199611.
- [65] Nwokoye P N, Abilez O J. Bioengineering methods for vascularizing organoids [J]. *Cell Reports Methods*, 2024, 4(6): 100779.
- [66] Kistemaker L, van Bodegraven E J, de Vries H E, et al. Vascularized human brain organoids: current possibilities and prospects [J]. *Trends in Biotechnology*, 2025, 43(6): 1275-1285.
- [67] Rauth S, Karmakar S, Batra S K, et al. Recent advances in organoid development and applications in disease modeling [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 2021, 1875(2): 188527.
- [68] Tang X Y, Wu S S, Wang D, et al. Human organoids

-
- in basic research and clinical applications [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7: 168.
- [69] Ji Y R, Chen X L, Wang Z, et al. Alzheimer's disease patient brain extracts induce multiple pathologies in novel vascularized neuroimmune organoids for disease modeling and drug discovery[J]. *Molecular Psychiatry*, 2025, 30(10): 4558-4575.
- [70] Verstegen M M A, Coppes R P, Beghin A, et al. Clinical applications of human organoids [J]. *Nature Medicine*, 2025, 31(2): 409-421.
- [71] Corrò C, Novellademunt L, Li V S W. A brief history of organoids [J]. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2020, 319(1): C151-C165.