·胰腺疾病·

DOI：10.12449/JCH240921

胰腺癌类器官模型的构建及其对化疗药物的敏感性试验

王靖宇[1]，黄　容[2]，卢　艳[2]，陈子然[2]，张晓杰[3]，任　虎[3]，张　楠[1]，赵冬兵[3]，宋　伟[2]，张星光[1]

1 内蒙古医科大学公共卫生学院，呼和浩特 010110

2 中国医学科学院基础医学研究所（北京协和医学院基础学院）生物化学与分子生物学系，北京 100005

3 中国医学科学院肿瘤医院胰胃外科，北京 100124

通信作者：张星光，zxg311@126.com（ORCID：0000-0002-3295-0890）

摘要：目的　建立及鉴定患者来源的类器官模型，并利用该模型进行化疗药物敏感性检测。**方法**　利用已确诊胰腺癌的2例女性患者的手术标本获取肿瘤组织消化后获取胰腺癌细胞，利用基质胶接种于培养皿中进行三维培养；制备石蜡切片并进行苏木精-伊红（HE）染色和免疫组化染色，通过与亲本肿瘤组织对比，检测其能否保留体内肿瘤的组织病理学特征；利用不同浓度的7种化疗药物处理胰腺癌类器官，使用Cell Titer-Glo®3D试剂测定细胞活力，分析药敏结果。**结果**　成功建立了2例患者来源的胰腺癌类器官，HE染色和免疫组化染色结果显示胰腺癌类器官与其来源的患者肿瘤在组织病理学特征上一致；2例胰腺癌类器官均对吉西他滨单药、奥沙利铂与SN38+氟尿嘧啶联用更为敏感，患者1较患者2敏感性更高，来自不同患者的类器官对药物反应存在个体差异。**结论**　本研究成功构建的胰腺癌类器官模型能够反映亲本胰腺肿瘤的组织学分型，并能够进行体外化疗药物敏感性试验，有望为患者临床用药提供参考。

关键词：胰腺肿瘤；类器官；药物疗法，联合；敏感性试验

基金项目：内蒙古自治区卫生健康科技计划基金（202201227）；内蒙古医科大学面上资助项目（YKD2021MS001）

Construction of pancreatic cancer organoids and their sensitivity to chemotherapy drugs

WANG Jingyu[1], *HUANG Rong*[2], *LU Yan*[2], *CHEN Ziran*[2], *ZHANG Xiaojie*[3], *REN Hu*[3], *ZHANG Nan*[1], *ZHAO Dongbing*[3], *SONG Wei*[2], *ZHANG Xingguang*[1]. (*1. School of Public Health, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China; 2. Department of Biochemistry, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China; 3. Department of Pancreatogastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100124, China*)

Corresponding author: ZHANG Xingguang, zxg311@126.com (ORCID: 0000-0002-3295-0890)

Abstract: Objective　To construct and identify a patient-derived organoid model, and to investigate the sensitivity of chemotherapy drugs using this model. **Methods**　Pancreatic cancer cells were obtained from the surgical specimens of two female patients with a confirmed diagnosis of pancreatic cancer after tumor tissue digestion, and then the cells were inoculated into a culture dish using matrigel for three-dimensional culture. Paraffin sections were prepared for HE staining and immunohistochemical staining and were compared with the parent tumor tissue to determine whether the histopathological features of the tumor *in vivo* were preserved. The pancreatic cancer organoids were treated with seven chemotherapy drugs at different concentrations; Cell Titer-Glo®3D reagent was used to measure cell viability, and the results of drug sensitivity were analyzed. **Results**　Two patient-derived pancreatic cancer organoids were successfully constructed, and HE staining and immunohistochemical staining showed that the pancreatic cancer organoids had consistent histopathological features with the tumors of the corresponding patient. Both pancreatic cancer organoids were more sensitive to gemcitabine monotherapy and the combination of oxaliplatin+SN38+fluorouracil, and patient 1 was more sensitive than patient 2. There were individual differences in the response to drugs between the organoids from different patients. **Conclusion**　The pancreatic cancer organoid model successfully constructed in this study can reflect the histological classification of parent pancreatic tumors and can be used for *in vitro* chemotherapy drug sensitivity test, which is expected to provide a reference for clinical medication.

Key words: Pancreatic Neoplasms; Organoids; Drug Therapy, Combination; Sensitivity Tests

Research funding: Inner Mongolia Autonomous Region Health Science and Technology Program Fund (202201227); Project of Inner Mongolia Medical University (YKD2021MS001)

在全球范围内,胰腺癌是第12大最常见的恶性肿瘤,也是癌症死亡的第7大原因[1]。在我国,近30年来胰腺癌发病率和死亡率均显著上升[2]。由于大多数患者在早期诊断困难[3],通常在中晚期确诊并进行手术,致使手术效果不佳[4],因此在手术后进行辅助化疗仍然是治疗胰腺癌的主要手段[5-7]。然而,胰腺癌患者对化疗的反应较差[8],且容易产生耐药。因此,化疗药在患者临床应用前亟需有效的药敏评价方法预测治疗方案的有效性,并及时调整治疗策略以达到最佳临床疗效。

近年来,肿瘤基础研究中的一个重要突破是在体外建立的肿瘤细胞3D培养技术。该技术从患者体内直接获取肿瘤组织,在体外快速地扩增,短时间内形成与原始组织生理病理状态高度相似的人源类器官。目前该技术已被用于培养来自小鼠和人类肠[9-10]、胃[11-12]、肝脏[13]等类器官。本研究拟建立胰腺癌类器官,并进行单用和联用的化疗药物筛选,为胰腺癌的临床治疗提供了新思路。

1 材料与方法

1.1 胰腺癌组织 收集2023年4月—8月于中国医学科学院肿瘤医院治疗的2例患者的新鲜胰导管腺癌肿瘤组织,术后病理诊断明确,患者术前未接受新辅助治疗。新鲜肿瘤组织在无菌条件下置于组织保存液中,冰上迅速转移至实验室,24 h内对肿瘤组织进行处理。患者1:女性,59岁,病理提示中分化胰导管腺癌,肿瘤分期pT2N1;患者2:女性,62岁,病理提示低分化胰导管腺癌,肿瘤分期pT3N0。

1.2 主要仪器及试剂 细胞培养箱(Thermo Fisher Scientific,美国),多功能酶标仪(TECAN,瑞士),倒置生物显微镜(奥特光学,中国),显微镜(NIKON,日本),EVOS细胞成像系统(Thermo Fisher Scientific,美国),石蜡包埋机(Gibco,美国),石蜡切片机(Leica,德国)。基质胶Matrigel、Noggin、R-spondin-1、Wnt-3a(R & D Systems,美国),Advanced DMEM/F12培养液、Ⅰ型胶原酶(Gibco,美国),TrypLE Express Enzyme、GlutaMAX、HEPES、B27、DNase Ⅰ(Thermo Fisher Scientific,美国),表皮生长因子、成纤维细胞生长因子10(PeproTech,美国),N-Acetylcysteine、Nicotinamide、Y27632(Sigma,美国),A83-01(Tocris Bioscience,英国),Primocin(Invitrogen,美国),苏木精-伊红(HE)染色液(赛维尔,中国),青霉素/链霉素(凯基生物,中国),PBS(中科迈晨,中国),Cell Titer-Glo®3D Reagent(Promega,美国),CK19、Ki67免疫组化抗体(Proteintech,美国)。

1.3 方法

1.3.1 主要试剂的配制 胰腺癌类器官培养基:Advanced DMEM/F12培养液加Primocin(1×),B27(1×),表皮生长因子(50 μg/L),Noggin条件培养基(4%),R-spondin-1条件培养基(2%),Wnt-3a条件培养基(30%),A83-01(500 nmol/L),成纤维细胞生长因子10(10 μg/L),N-Acetylcysteine(1.56 mmol/L),Nicotinamide(10 mmol/L),Y-27632(10 μmol/L)。清洗液及终止培养基:Advanced DMEM培养液加GlutaMAX(1×),HEPES(10 mmol/L),青霉素/链霉素(1×)。消化液:Advanced DMEM培养基加Ⅰ型胶原酶(2.5 g/L),DNase Ⅰ(10 mg/L),Y-27632(10 μmol/L)。

1.3.2 胰腺癌类器官的分离及培养 组织离体后立即放入样品保存液中保存,冷链运输至实验室。将肿瘤组织用清洗液清洗2次,剪取1块组织块,放入无菌1.5 mL EP管中,加入组织固定液固定,用于后续包埋切片做鉴定。按照流程图(图1),用手术剪将剩余组织充分剪碎至小块,移入15 mL离心管中,加入消化液置于37 ℃振荡器中消化15 min。如果第1次消化后没出现细胞团块,则重复上述步骤,继续消化,直到出现细胞团块。最后再用TrypLE消化1次,并加入终止培养基用于稀释消化液。稀释后的消化液在4 ℃离心机中300×*g*离心5 min,弃上清再加入预冷的清洗液洗涤,离心,弃上清液。5 000个/孔,每孔用50 μL冰上化好的Matrigel混匀种入24孔板中,并将混有类器官的Matrigel用200 μL枪头涂匀,使类器官均匀地分布在Matrigel中。将24孔板在37 ℃细胞培养箱中放置10 min,待Matrigel完全凝固,加入胰腺癌类器官培养基。每3天换1次培养基,第1、3、5、7天拍照,观察生长状态。待人源类器官培养14天左右,直径80 μm左右,或者当基质胶底部肉眼可见白点,显微镜镜下观察可见类器官的腔长得比较大但还未塌陷,就可以进行类器官的传代,通常按照1∶2~1∶3的比例传代。

1.3.3 胰腺癌组织及类器官HE染色及免疫组化染色 HE染色:将胰腺癌组织及与其对应的类器官置于多聚甲醛固定液中24 h后进行常规脱水、石蜡包埋并切片。脱去石蜡至水后,用苏木素染色液染细胞核,用伊红染色液

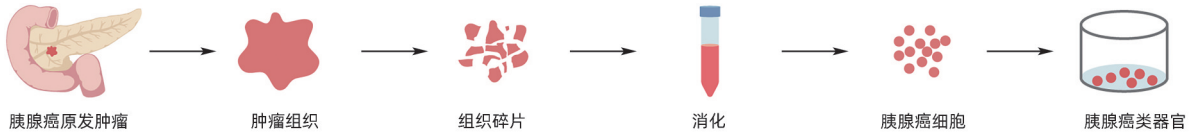


图1 胰腺癌类器官模型建立流程图

Figure 1 Pancreatic cancer organoid model establishment flow chart

染细胞质，脱水透明后滴上中性树脂封片。免疫组化染色：石蜡切片进行脱蜡复水、抗原修复、过氧化物酶阻断及封闭后，将稀释的免疫组化抗体CK19、Ki67于4 ℃孵育切片过夜。次日用PBS洗3次，先后滴加对应的生物素标记的二抗、DAB显色液孵育，然后用苏木素复染，脱水透明后用中性树脂封片，干燥后置于显微镜下拍照。

1.3.4 药物敏感性实验 用1 mL移液枪将传代后的类器官（患者1为第3代类器官，患者2为第7代类器官）从孔板中吹下，用消化液进行消化，将消化后的类器官用含5% Matrigel的胰腺癌类器官培养基重悬，以400个/孔的密度均匀种于384孔板中，50 μL/孔。观察细胞状态，24 h后每孔加入250 nL化疗药物。根据《胰腺癌诊疗指南（2022年版）》[14]，选择氟尿嘧啶、吉西他滨、卡培他滨、SN38、顺铂、奥沙利铂进行单药药物敏感性检测，浓度梯度见表1。联合用药的药物及浓度分别为：吉西他滨与卡培他滨联用，最高浓度分别为1、1.66 μmol/L，3倍稀释；吉西他滨与顺铂联用，最高浓度分别为1、0.075 μmol/L，3倍稀释；吉西他滨与紫杉醇联用，最高浓度分别为1、0.125 μmol/L，3倍稀释；吉西他滨与氟尿嘧啶联用，最高浓度分别为1、0.12 μmol/L，3倍稀释；奥沙利铂、SN38与氟尿嘧啶联用，最高浓度分别为1.42、2.5、40 μmol/L，2倍稀释；均设置5个浓度，浓度为0的孔作为对照组。密切观察类器官的变化，并拍照记录。5 d后，吸取上层培养基，每孔加入5 μL Cell Titer-Glo®3D试剂，使用多功能酶标仪读取发光值。

2 结果

2.1 胰腺癌类器官模型的建立 肿瘤组织消化得到的胰腺癌细胞培养第3天可见明显球形结构，并且随时间变大，第7天直径可达100 μm以上（图2），成功建立胰腺癌类器官模型。

2.2 胰腺癌类器官组织形态学鉴定 HE染色结果显示，胰腺癌组织与胰腺癌类器官均可见细胞膨大，呈现管腔形态，细胞核异型性，类器官较好地维持了原肿瘤的形态结构（图3）。进一步免疫组化染色结果显示，2例类器官在上皮细胞分化标志物（CK19）和增殖标志物（Ki67）染色均呈阳性（图4），与原肿瘤组织的染色结果一致，胰腺癌类器官能较好地维持原肿瘤组织的特性。

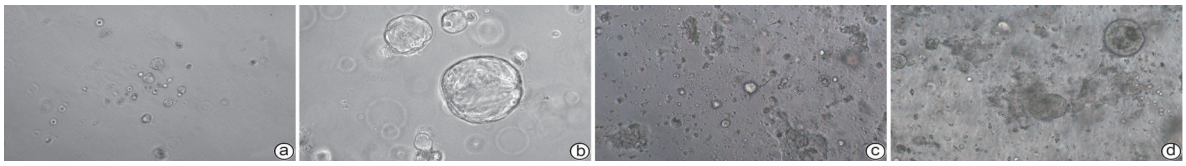
2.3 胰腺癌类器官药敏性试验 患者1对吉西他滨单药、SN38单药、奥沙利铂与SN38+氟尿嘧啶联用最为敏感，患者2对氟尿嘧啶单药、吉西他滨单药、奥沙利铂与SN38+氟尿嘧啶联用最为敏感，随着药物浓度的增高细胞均出现不同程度的崩解（图5）。两例患者均对卡培他滨、奥沙利铂、吉西他滨+卡培他滨联用不敏感，细胞形态较完整。

不同胰腺癌患者对同一种化疗药物的敏感性不尽相同，同一患者对不同化疗药物的敏感性也不同。其中患者1类器官对氟尿嘧啶、SN38呈剂量依赖关系，且对SN38高度敏感，随着药物浓度增加，类器官活力呈明显的下降趋势，但是对氟尿嘧啶的敏感度欠佳。此外，患者1类器官对卡培他滨、奥沙利铂及吉西他滨+卡培他滨联用表现出明显的抵抗，尤其是卡培他滨，随着药物浓度增加，细胞活力未见明显变化，甚至呈增加趋势。患者2类器官对氟尿嘧啶、吉西他滨、SN38及吉西他滨+紫杉醇联用高度敏感，对其余药物表现出抵抗力，尤其是卡培他滨。整体来看，两例患者相比，患者1较患者2对药物敏感性高，这体现出类器官模型可以反映出不同患者的异质性（图6）。根据指南及两位患者自身病情而制定的临床术后化疗方案，与对应类器官进行药物筛选的结果相比较，敏感程度基本一致。

表1 药物的具体浓度

Table 1 The specific concentration of the drug

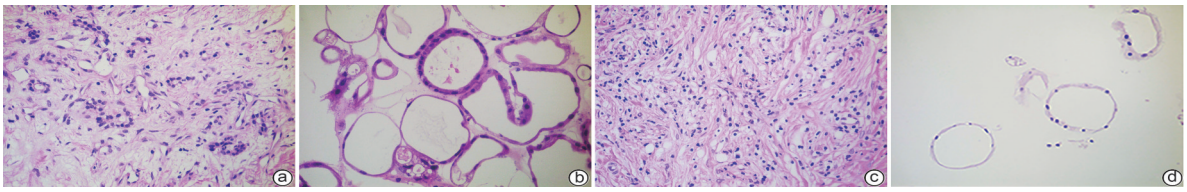
药物名称	梯度1	梯度2	梯度3	梯度4	梯度5	梯度6
氟尿嘧啶	64 μmol/L	32 μmol/L	16 μmol/L	8 μmol/L	4 μmol/L	0
吉西他滨	10 μmol/L	1 μmol/L	100 nmol/L	10 nmol/L	1 nmol/L	0
卡培他滨	10 μmol/L	1 μmol/L	100 nmol/L	10 nmol/L	1 nmol/L	0
SN38	10 μmol/L	1 μmol/L	100 nmol/L	10 nmol/L	1 nmol/L	0
顺铂	50 μmol/L	25 μmol/L	12.5 μmol/L	6.25 μmol/L	3.125 μmol/L	0
奥沙利铂	10 μmol/L	3.3 μmol/L	1.1 μmol/L	370 nmol/L	123 nmol/L	0



注：a，患者1第3天；b，患者1第7天；c，患者2第3天；d，患者2第7天。

图2　胰腺癌原代类器官光镜图（×100）

Figure 2　Photomicrographs of pancreatic cancer organoids（×100）



注：a，患者1组织；b，患者1类器官P2；c，患者2组织；d，患者2类器官P5。

图3　胰腺癌肿瘤组织和类器官HE染色结果（×400）

Figure 3　HE staining results of pancreatic cancer tumor tissue and organoids（×400）

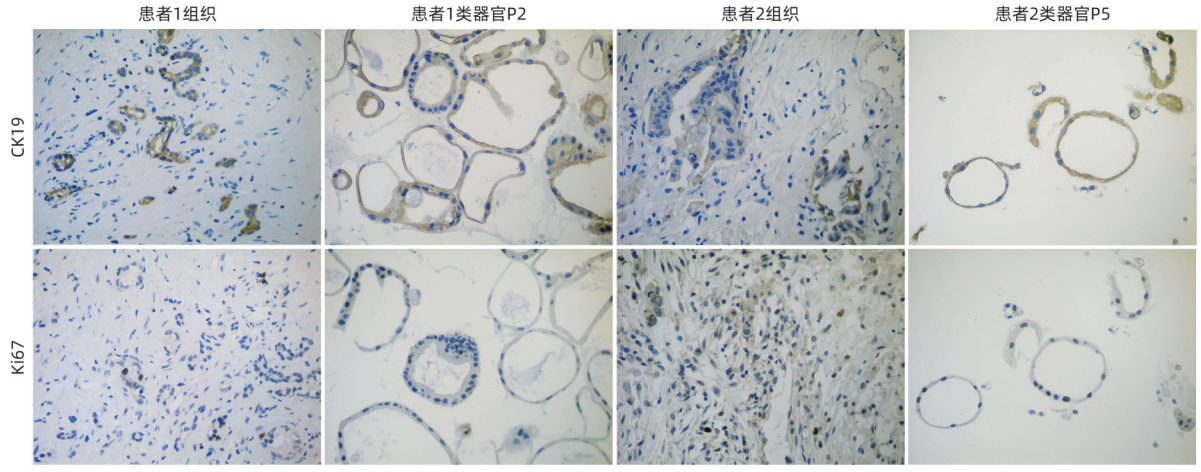


图4　胰腺癌肿瘤组织和类器官免疫组化染色结果（×400）

Figure 4　IHC staining results of pancreatic cancer tumor tissue and organoids（×400）

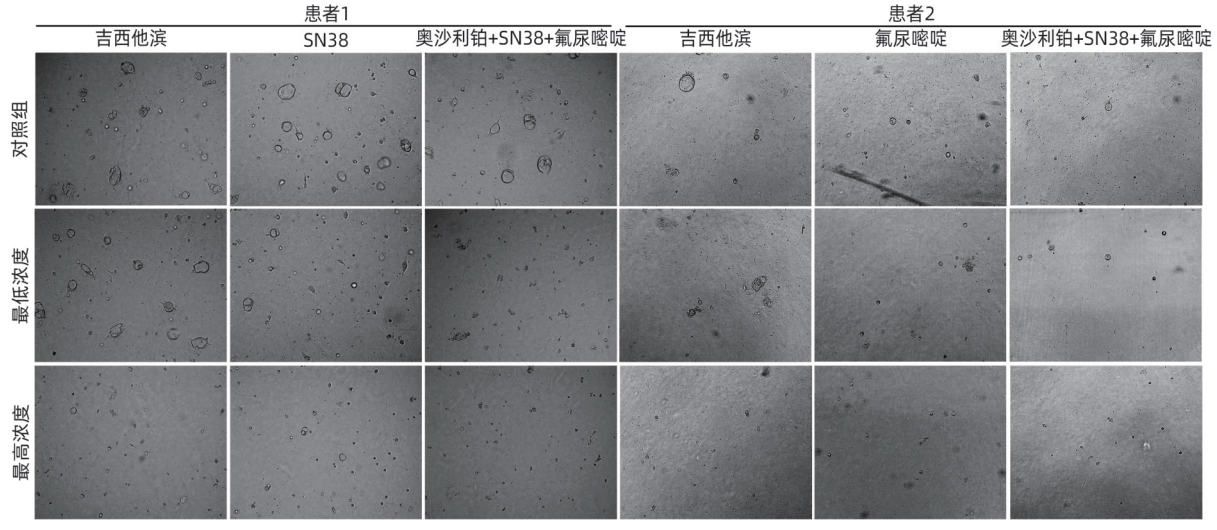


图5　加药后类器官的光镜图（×100）

Figure 5　Photomicrographs of organoids after dosing（×100）

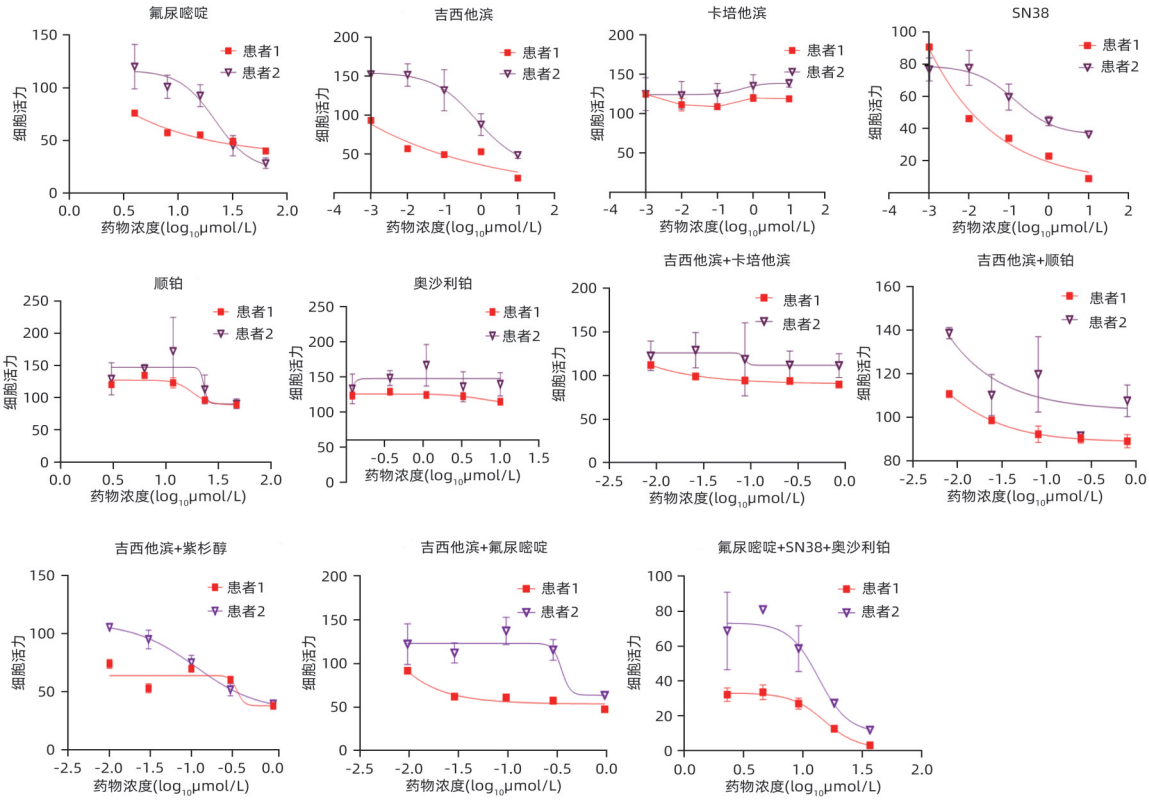


图6　胰腺癌类器官的药敏结果

Figure 6　Results of drug sensitivity in pancreatic cancer organoids

3　讨论

无法复制肿瘤异质性是限制使用传统细胞系指导精准医学的关键原因之一。胰腺癌是一种具有较高致死率的恶性肿瘤，早期症状往往难以察觉，进而错过最佳治疗时机，并且胰腺癌发病部位邻近许多重要血管和器官，手术难度较大且易出现并发症，再加上不同患者以及个体内的不同肿瘤表现出显著异质性，使得针对性治疗以及药物的筛选难度加大。胰腺癌细胞存在高度的纤维化，在体外培养较为困难，这给基础研究和药物开发带来挑战。因此建立个体化的临床前模型对于预测胰腺癌的药物反应和制定有效的治疗策略至关重要。

肿瘤类器官技术是肿瘤基础研究中的一个重要突破。类器官是细胞的三维组装体，包含一种以上的细胞类型，可以很好的保留原位肿瘤组织的各种特性[15]。相比于传统2D细胞系培养和动物移植瘤模型，肿瘤类器官既能完整反映患者肿瘤的遗传信息和肿瘤表型，同时也能保证肿瘤的异质性[16-17]，而且经济效益高，因此无论在科研上还是在临床上都备受青睐，是评估药物反应和筛选药物的有效工具。

有研究[18]表明，利用活检或手术切除包括新辅助化疗后手术切除的组织建立胰腺癌类器官是可行的。2013年利用小鼠胰腺分离出来的细胞可培养成胰腺类器官，2015年患者来源的胰导管腺癌类器官也成功建立，多数胰导管腺癌类器官的成功率约为75%[19-20]。然而胰腺癌治疗仅使用单药治疗容易导致患者耐药，而肿瘤药物的联合治疗对克服耐药性、加强药物疗效、降低单药剂量毒性以及扩大药物适应证有益，本研究选择不同一线联合化疗方案，对胰腺癌类器官进行药物敏感性试验，观察到类器官以浓度依赖的方式经历细胞死亡，来自不同患者的类器官之间的差异表明患者的药物反应存在个体差异。然而胰腺癌类器官模型也有一定的局限性，比如缺少与血管、血液、免疫细胞、微生物群等肿瘤微环境成分的相互作用。有研究采用免疫细胞或成纤维细胞共培养来弥补这一缺点[21-22]，建立类器官与免疫细胞的共培养体系，用于免疫抑制剂的筛选，用于评价肿瘤免疫治疗药物的敏感性[23-24]，这也是未来类器官面临的挑战之一。此外，类器官与基质细胞和肿瘤浸润淋巴细胞的3D共培养是一种前沿的方法，可以概括肿瘤微环境，将靶向药物作用于抗基质或免疫途径，为临床研究提供基础[21]。

本研究的胰腺癌类器官来源于胰腺癌女性患者供体2例，均可培养出可以稳定传代的类器官，表明本培养体系可靠。进而进行7种药物单药和联合用药的筛选，

发现患者1对吉西他滨单药、SN38单药、奥沙利铂与SN38+氟尿嘧啶联用较为敏感，患者2对氟尿嘧啶单药、吉西他滨单药、奥沙利铂与SN38+氟尿嘧啶联用较为敏感，整体来讲患者1较患者2对药物更敏感。入组的2例患者按照指南结合自身病情的化疗方案，与对应类器官进行药物筛选的结果相比较，其敏感程度基本一致。本研究表明，使用类器官作为药物测试模型指导癌症患者的个性化治疗具有潜在的应用价值。下一步需招募大量胰腺癌患者进行前瞻性临床研究，这对于胰腺癌的治疗具有重大意义。

伦理学声明：本研究方案于2023年6月7日经由中国医学科学院肿瘤医院伦理委员会审批，批号：NCC2023C-558，患者均签署知情同意书。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：王靖宇、黄容、张星光负责设计论文框架，起草论文；王靖宇、陈子然负责实验操作，研究过程的实施；张晓杰、任虎、赵冬兵负责数据收集；王靖宇负责统计学分析，绘制图表；王靖宇、黄容、张楠、张星光负责论文修改；黄容、卢艳、宋伟、张星光负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.

[2] ZHU B, WU XM, GUO TY, et al. Epidemiological characteristics of pancreatic cancer in China from 1990 to 2019[J]. Cancer Control, 2021, 28: 10732748211051536. DOI: 10.1177/10732748211051536.

[3] GORAL V. Pancreatic cancer: Pathogenesis and diagnosis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(14): 5619-5624. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.14.5619.

[4] ZHANG LL, SANAGAPALLI S, STOITA A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(19): 2047-2060. DOI: 10.3748/wjg.v24.i19.2047.

[5] LIU KD, GENG YD, WANG LZ, et al. Systematic exploration of the underlying mechanism of gemcitabine resistance in pancreatic adenocarcinoma[J]. Mol Oncol, 2022, 16(16): 3034-3051. DOI: 10.1002/1878-0261.13279.

[6] SYED AR, CARLETON NM, HORNE Z, et al. Survival trends for resectable pancreatic cancer using a multidisciplinary conference: The impact of post-operative chemotherapy[J]. J Gastrointest Cancer, 2020, 51(3): 836-843. DOI: 10.1007/s12029-019-00303-z.

[7] WU S, REN JQ, WU HX, et al. Drug resistance factors in postoperative gemcitabine chemotherapy after radical resection of pancreatic cancer[J]. Chin J Dig Surg, 2023, 22(5): 616-622. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230323-00125.
武帅, 任加强, 吴含雪, 等. 胰腺癌根治性切除术后吉西他滨化疗方案耐药因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(5): 616-622. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230323-00125.

[8] ILIC M, ILIC I. Epidemiology of pancreatic cancer[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(44): 9694-9705. DOI: 10.3748/wjg.v22.i44.9694.

[9] 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. DOI: 10.1038/nature07935.

[10] SATO T, STANGE DE, 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.050.

[11] BARKER N, HUCH M, KUJALA P, et al. Lgr5(+ve) stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units *in vitro*[J]. Cell Stem Cell, 2010, 6(1): 25-36. DOI: 10.1016/j.stem.2009.11.013.

[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. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.042.

[13] 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. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.050.

[14] General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of pancreatic cancer(2022 edition)[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(5): 1006-1030. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.007.
国家卫生健康委办公厅. 胰腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1006-1030. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.007.

[15] ZHAO B. Application prospects of organoids in organ transplantation[J]. Organ Transplantation, 2022, 13(2): 169-175. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.02.004.
赵冰. 类器官在器官移植领域的应用前景[J]. 器官移植, 2022, 13(2): 169-175. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.02.004.

[16] SI WXR, JIANG M. Application of organoids in basic research and clinical translation of cancers[J]. Tianjin Med J, 2024, 52(1): 28-32. DOI: 10.11958/20231475.
司吴雪蓉, 蒋明. 类器官在癌症基础研究和临床转化中的应用[J]. 天津医药, 2024, 52(1): 28-32. DOI: 10.11958/20231475.

[17] SUN GC, LI HY, CHEN J, et al. Research progress and application of organoid in biomedicine[J]. Clin J Med Off, 2023, 51(11): 1206-1210. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.11.28.
孙广晨, 李宏宇, 陈江, 等. 类器官在生物医学中研究进展及应用[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(11): 1206-1210. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.11.28.

[18] DEMYAN L, HABOWSKI AN, PLENKER D, et al. Pancreatic cancer patient-derived organoids can predict response to neoadjuvant chemotherapy[J]. Ann Surg, 2022, 276(3): 450-462. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005558.

[19] BOJ SF, HWANG CI, BAKER LA, et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer[J]. Cell, 2015, 160(1-2): 324-338. DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.021.

[20] HUCH M, BONFANTI P, BOJ SF, et al. Unlimited *in vitro* expansion of adult bi-potent pancreas progenitors through the Lgr5/R-spondin axis[J]. EMBO J, 2013, 32(20): 2708-2721. DOI: 10.1038/emboj.2013.204.

[21] NEAL JT, LI XN, ZHU JJ, et al. Organoid modeling of the tumor immune microenvironment[J]. Cell, 2018, 175(7): 1972-1988. e16. DOI: 10.1016/j.cell.2018.11.021.

[22] SCHUTH S, BLANC SL, KRIEGER TG, et al. Patient-specific modeling of stroma-mediated chemoresistance of pancreatic cancer using a three-dimensional organoid-fibroblast co-culture system[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 312. DOI: 10.1186/s13046-022-02519-7.

[23] CATTANEO CM, DIJKSTRA KK, FANCHI LF, et al. Tumor organoid-T-cell coculture systems[J]. Nat Protoc, 2020, 15(1): 15-39. DOI: 10.1038/s41596-019-0232-9.

[24] ZHANG J, TAVAKOLI H, MA L, et al. Immunotherapy discovery on tumor organoid-on-a-chip platforms that recapitulate the tumor microenvironment[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2022, 187: 114365. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114365.

收稿日期：2024-02-26；**录用日期：**2024-04-15
本文编辑：王莹

引证本文：WANG JY, HUANG R, LU Y, et al. Construction of pancreatic cancer organoids and their sensitivity to chemotherapy drugs[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1853-1858.
王靖宇, 黄容, 卢艳, 等. 胰腺癌类器官模型的构建及其对化疗药物的敏感性试验[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1853-1858.