

类器官装置设计理论及其应用前景

吴龙文

上海理工大学机械工程学院, 上海

收稿日期: 2023年8月10日; 录用日期: 2023年9月6日; 发布日期: 2023年9月15日

摘要

类器官装置(Organoid)是一种体外培养的细胞聚集体, 可以模拟特定器官的结构和功能。与传统的细胞培养模型相比, 类器官装置更为复杂和接近真实生物体, 它由来自特定器官的多种类型的细胞组成, 并通过合适的支架材料和生长因子提供支持和刺激。作为一种新兴的研究工具, 类器官装置在疾病模型研究、药物研发和个性化医学领域具有重要的意义和潜力。随着技术的不断进步和应用的扩大, 相信类器官装置将在医学研究和临床实践中发挥越来越重要的作用, 为疾病治疗和药物开发带来新的突破。目前, 国内外的类器官装置研究取得了显著进展, 并涉及多个器官系统。主要的关键技术有自组装、微流控技术和三维打印技术; 材料有生物降解支架和仿生材料; 使用方法包括细胞分化、多细胞类型组装和功能刺激等。文章主要通过说明类器官装置设计原理, 多腔室类器官装置建模以及类器官装置在各个领域的应用, 进而总结类器官装置的应用前景和未来可能遇到的挑战, 并对未来的发展方向做一个展望。

关键词

类器官装置, 疾病模型, 药物研发, 个性化医疗

Design Theory and Application Prospects of Organoid Systems

Longwen Wu

School of Mechanical Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai

Received: Aug. 10th, 2023; accepted: Sep. 6th, 2023; published: Sep. 15th, 2023

Abstract

Organoids are three-dimensional cellular aggregates cultured *in vitro* that replicate the structure and function of specific organs. In comparison to conventional cell culture models, organoids exhibit greater complexity and physiological fidelity, comprising diverse cell types derived from target organs and supported by suitable scaffold materials and growth factors. As a burgeoning

research tool, organoids hold notable significance and potential across disease modeling, drug discovery, and personalized medicine domains. With advancing technology and expanded applications, organoids are expected to assume an increasingly vital role in medical investigation and clinical practice, driving advancements in disease therapeutics and pharmaceutical development. Significantly, both domestic and international research efforts have achieved remarkable progress in organoid studies, spanning multiple organ systems. Key methodologies entail self-assembly, microfluidics, and 3D printing, while materials range from biodegradable scaffolds to biomimetic components. Techniques encompass cell differentiation, multicellular integration, and functional stimulation. The article primarily elucidates the design principles of organoid systems, the modeling of multi-chamber organoid devices, and the applications of organoid systems in various fields. It subsequently summarizes the application prospects of organoid systems, potential challenges they may encounter, and provides an outlook on future development directions.

Keywords

Organoid Systems, Disease Models, Drug Development, Precision Medicine

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

类器官装置的研究背景源于当前医学研究和临床实践对更准确、可靠的模型和工具的需求。传统的细胞培养模型存在着无法准确模拟人体器官复杂结构和功能的局限性，而动物模型又存在着伦理、物种差异等问题。类器官装置的出现填补了这一空白，能够更真实地模拟器官的结构和功能，为疾病研究、药物开发和个性化医学提供了新的平台[1]。文献[2]中指出，类器官装置模型很好地贴合了临床医学发展需要。类器官是将干细胞接种在基质胶或基底膜提取物中，并经过特定的细胞因子混合物作用，培养获得的具有器官特异性的三维细胞培养产物，具有模拟原始组织的 3D 结构、异质性和细胞功能等方面的优势，能更好地模拟人类疾病和预测药物反应[2]。

类器官装置的研究意义主要体现在疾病研究、药物筛选以及个性化医学几个方面。疾病研究指通过构建疾病相关的类器官装置，可以更准确地模拟疾病的发生和发展过程，探究其病理机制。这有助于深入理解疾病的本质，并为疾病诊断、预防和治疗提供新的线索和目标。在药物筛选方面是因为类器官装置能够提供更可靠、可重复和高通量的方法，用于评估药物的疗效和安全性。通过在类器官装置中测试药物的反应和副作用，可以帮助筛选出更具潜力的药物候选物，加快药物研发的速度和成功率。个性化医学是指将患者特定的细胞用于构建类器官装置，可以实现个性化医学的目标。通过研究患者自身的细胞和组织，可以为其提供定制化的治疗方案，提高治疗效果和个体化的医疗护理[3] [4]。

在国际上，类器官装置的研究已经取得了一系列重要的进展。在肝脏方面：日本科学家成功构建了三维肝脏模型，该模型能够模拟肝脏的结构和功能，并用于药物代谢和肝脏疾病研究。美国的一项研究使用人类干细胞和微流控技术构建了肝脏小叶的微型装置，能够模拟肝脏的代谢和毒性反应。在心脏方面：英国科学家利用自组装方法成功构建了心脏组织模型，该模型具有心肌细胞的自发跳动和心脏结构的形成。美国的研究团队使用三维打印技术构建了心脏组织模型，可以模拟心脏病的发展和药物治疗的效果。卡内基梅隆大学(Carnegie Mellon University)的研究人员于 2019 年 8 月 2 日在 Science 杂志上发表了一篇文章，介绍了一种新的、采用胶原蛋白来 3D 生物打印出人体组织结构的技术[5]。在肺脏方面：

荷兰科学家成功构建了人工肺泡装置，利用气液界面和机械力刺激，模拟了肺泡的功能和肺部疾病的发展过程。美国的一项研究利用干细胞和微流控技术构建了含有气道和肺泡结构的肺模型，用于研究肺疾病和药物吸入途径的治疗。

在国内，类器官装置的研究也取得了一定的进展。同样是在肝脏方面：复旦大学等研究团队成功构建了三维肝脏类器官装置，用于研究肝脏病理过程和药物代谢。南京医科大学等团队利用干细胞和微流控技术构建了肝源性干细胞类器官装置，模拟肝脏再生和疾病发展。在心脏方面：清华大学等研究团队利用细胞自组装和三维打印技术构建了心脏组织模型，实现心肌细胞的离体培养和结构形成[6]。

虽然国内外在类器官装置的研究方面都取得了重要进展，但仍存在一些挑战，如器官结构的复杂性、细胞类型的多样性以及缺乏标准化的评估方法。未来的研究将继续探索新的材料、技术和方法，进一步提高类器官装置的可靠性和逼真度，推动其在医学研究和临床应用中的广泛应用。本篇文章主要说明类器官装置设计原理以及类器官装置在各个方面的应用，进而总结类器官装置的应用前景和可能遇到的挑战，并对未来的发展方向做一个展望。

2. 类器官装置的基本原理

2.1. 类器官装置的概念和定义

类器官装置(Organoid)是一种生物工程技术，旨在模拟人体器官的结构和功能。它基于微流控技术和细胞培养技术，将人体组织和细胞以三维形式植入微型芯片中，创造出更加真实的器官模型。类器官装置由多个微型腔室组成，每个腔室代表一个特定的器官或组织。在腔室内，可以培养相应的细胞类型，并通过微流控系统模拟体内的血液、气体、代谢产物等环境条件。这样，类器官装置能够模拟器官的微环境，使细胞能够在更真实的情况下生长、功能表达和相互作用。

类器官装置的优势在于，它能够精确地模拟器官的复杂结构和功能，包括组织间的细胞相互作用、血液供应、氧气和营养物质的输送等。与传统的细胞培养模型相比，类器官装置更能反映人体生理和病理状态，有助于更准确地评估药物的疗效和安全性，研究疾病的发生和发展机制。通过类器官装置，科学家可以模拟多种器官和组织，如肝脏、心脏、肺脏、肾脏等，从而对疾病的发生、药物相互作用和个体差异等问题进行研究[7]。此外，类器官装置还为个性化医学提供了新的平台，可以使用患者自身的细胞创建其特定的类器官装置，以实现个体化的治疗和护理。

类器官装置是一种创新的生物工程技术，能够模拟人体器官的结构和功能，为疾病研究和药物开发提供更准确、可靠的模型，有望推动医学研究和临床应用的发展[8]。

2.2. 类器官装置的组成要素

类器官装置的组成要素主要包括细胞类型(Cell Types)、支架材料(Scaffold Materials)、微流控系统(Microfluidic System)、生长因子(Growth Factors)等部分。

2.2.1. 细胞类型(Cell Types)

类器官装置需要使用特定的细胞类型来构建模拟器官的结构和功能。不同的器官需要不同类型的细胞。例如，肝脏模型中可以使用肝细胞(肝细胞)和内皮细胞；心脏模型可以使用心肌细胞；肺脏模型可以使用肺上皮细胞等。这些细胞可以通过细胞培养技术从人体组织或干细胞中获取。

2.2.2. 支架材料(Scaffold Materials)

支架材料用于提供细胞生长的支撑结构和生理环境。支架材料应具备生物相容性、可降解性和机械强度等特性。常用的支架材料包括生物聚合物(如明胶、胶原和聚乳酸等)、天然基质(如蛋白质和羊膜基

质等)以及合成材料(如聚丙烯酸酯和聚乳酸等)。这些支架材料可以提供细胞附着的表面,促进细胞的生长和组织形成。

2.2.3. 微流控系统(Microfluidic System)

微流控系统是类器官装置中的一个重要组成部分,用于模拟器官内部的血液、气体等流体环境。微流控技术通过微型通道和微阀控制流体的输送和流速,使细胞能够接受到所需的营养物质和氧气,并排出代谢产物。微流控系统还可以调控不同区域的压力、流速和化学梯度,模拟人体器官的生理环境[9] [10]。

2.2.4. 生长因子(Growth Factors)

生长因子是一类蛋白质信号分子,可以调节细胞的增殖、分化、迁移和功能表达。在类器官装置中,生长因子可以添加到细胞培养基中,以模拟器官发育和功能表达所需的生理信号。例如,肝脏模型中可以添加肝生长因子和血管内皮生长因子,心脏模型中可以添加心肌生长因子等。生长因子的选择和浓度可以根据具体的研究目的和组织需求进行调控[11] [12]。

类器官装置的主要组成要素包含上述四个部分,其中细胞类型、支架材料和生长因子在构建和操作类器官装置时起到了关键作用。这些要素的选择和优化可以根据不同的器官模型和研究目标进行调整,以实现更真实、可靠的模拟器官结构和功能。

2.3. 类器官装置的发展历程和技术进展

类器官装置的发展历程可以追溯到 20 世纪 90 年代初。类器官装置在过去几十年中的主要发展和技术进展可以分为以下几个阶段,如图 1 所示为类器官发展过程图。

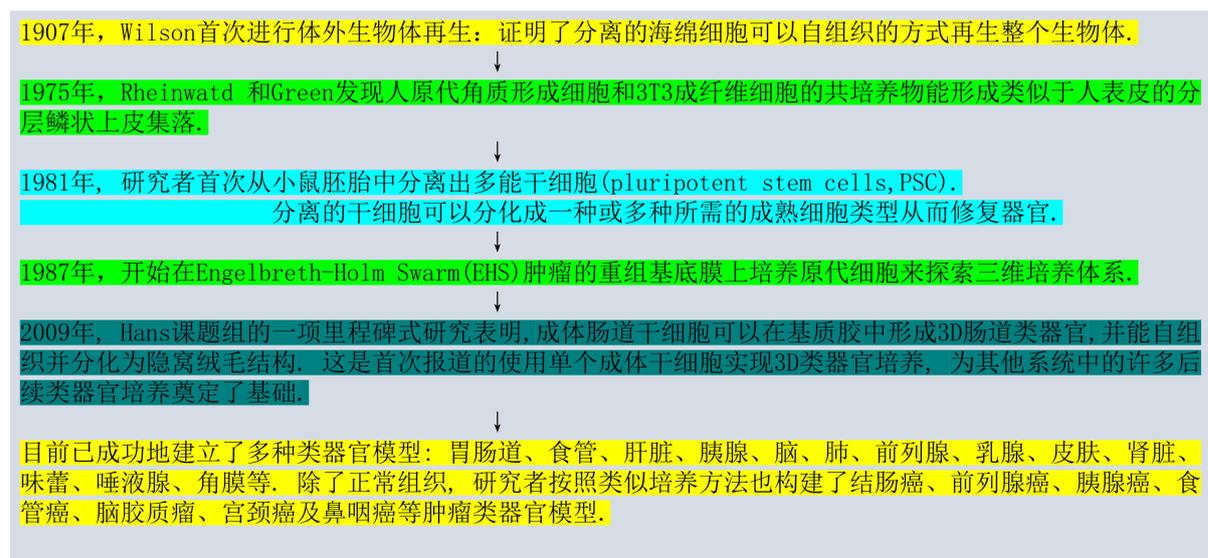


Figure 1. Diagram illustrating the developmental process of organoids

图 1. 类器官发展过程图

1) 早期阶段

在类器官装置的早期阶段, 研究人员主要关注细胞培养技术和微流控技术的应用。他们使用微型芯片和微流控系统模拟人体器官的血液循环, 包括利用微通道来模拟血管网络, 以及调控流速、流动方向和压力等参数。

2) 器官模型多样性增加阶段

随着技术的不断进步，研究人员开始开发更多种类的器官模型。他们利用细胞培养和生物印刷技术，在微流控芯片上构建了肝脏、心脏、肺脏、肾脏、肠道等多种功能性器官模型。

3) 组织工程与生物材料改进阶段

为了提高类器官装置的稳定性和可靠性，研究人员开始探索改进支架材料的生物相容性和机械性能。他们使用生物聚合物、天然基质和合成材料等材料来构建更适合细胞生长和组织发育的支架结构。

4) 功能复现和微环境模拟阶段

近年来，类器官装置的研究重点逐渐转向更加精细和真实的功能复现。研究人员开始模拟器官内部的微环境，包括运动机制、氧气和营养物质输送、代谢产物排泄等。通过微流控系统和生长因子的调节，他们可以更准确地模拟器官的生理功能。

5) 个性化医学的应用

最近，类器官装置的研究开始涉及到个体差异和个性化医学的应用。研究人员使用患者自身的细胞来构建相应的类器官装置，以评估特定疾病的发展机制、药物疗效和个体治疗响应等。这为个性化医疗提供了新的平台。

总体来说，类器官装置经历了从早期的技术探索到现在的功能复现和个性化医学应用的发展历程。随着技术的不断改进和创新，类器官装置有望在药物筛选、疾病研究和个性化医学等领域发挥更加重要的作用。

3. 类器官装置的设计与制备方法

设计和制备类器官装置涉及多个步骤和技术。以下是常见的类器官装置设计与制备方法。

3.1. 器官选择与构建模型

首先，确定要研究或模拟的特定器官，如肝脏、心脏等。根据所选器官的解剖结构和功能需求，设计器官模型的形状、尺寸和组织结构。

3.2. 细胞来源与培养

选择合适的细胞来源，可以是体内组织中的细胞或干细胞。提取并培养这些细胞，使其达到足够数量，并保持其生理功能。

3.3. 支架材料选择与制备

根据器官模型的要求，选择合适的支架材料，如生物聚合物、天然基质或合成材料。制备支架材料，可以采用三维打印、纺丝法等技术，以获得所需的形状和结构。

3.4. 细胞植入与定位

将培养好的细胞植入到支架材料上，利用细胞培养技术或生物印刷技术将细胞定位在支架中，使其形成组织结构。

3.5. 微流控系统的设计与集成

设计微流控系统，包括微通道和微阀等，以模拟血液或其他体液在器官内部的流动。采用微加工技术制备微通道，并将其与支架材料和细胞组织结合起来，确保适当的细胞营养和代谢物输送。

3.6. 生长因子调节与培养条件优化

添加适当的生长因子和培养基，以模拟器官内细胞间的信号交流和调节。优化培养条件，如温度、湿度、气体浓度等，以促进细胞增殖和功能表达。

3.7. 功能评估与性能测试

对制备好的类器官装置进行功能评估和性能测试。可以通过实验室测试、成像技术、细胞活力检测等方法，评估器官装置的生理功能、稳定性和可靠性。随着技术的不断发展，这些方法可能会有所改进和创新，以提高类器官装置的复杂性、可行性和可控性。

3.8. 多腔室类器官装置设计

如图 2 为多腔室类器官装置模型图，中间小室是细胞培养仓，可以实现多腔室并联培养和多腔室串联培养。多腔室类器官装置可以更好地还原真实器官的复杂结构和组织间的相互作用，提供更精确的功能模拟，研究更加复杂的疾病和药物反应。

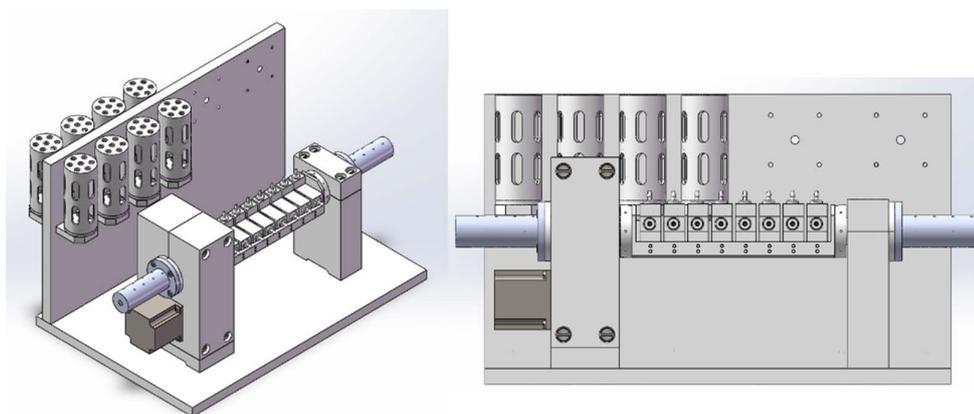


Figure 2. Multi-chamber organoid device model
图 2. 多腔室类器官装置模型

4. 类器官装置在疾病模型研究中的应用

类器官装置在疾病模型研究中具有广泛的应用。通过构建和利用类器官装置，研究人员可以更好地理解疾病的发病机制、病理生理过程，并评估药物治疗的效果[13] [14]。

在肝脏疾病研究领域，类器官装置可以用于模拟肝脏的结构和功能，如肝细胞的代谢、解毒和合成功能。研究人员可以使用类器官装置来研究肝癌、肝纤维化、肝炎等疾病的发展机制，并评估新药物的疗效和毒性。在心血管疾病研究领域，类器官装置可以模拟心脏的结构和心血管系统的功能，如心肌的收缩和血液流动。可以利用类器官装置研究心脏病、心脏衰竭、心律失常等疾病的发病机制，并测试新型心脏药物的疗效和安全性[15] [16]。

通过类器官装置，我们能够更好地了解疾病的发展机制，为药物研发和治疗策略的制定提供更准确的依据。这种技术的应用有助于加速药物研发过程，减少动物实验的需求，并为个性化医疗提供更好的平台。然而，需要进一步研究和优化，以提高类器官装置的精度、可靠性和可扩展性。

5. 类器官装置在药物筛选中的应用

类器官装置在药物筛选中的应用非常重要。传统的药物筛选方法通常是在细胞培养板中进行，但由于细胞在二维环境下无法完全模拟人体内器官的复杂结构和功能，因此筛选结果可能与实际情况存在较大差异。而类器官装置则提供了更接近真实器官的模型，可以更准确地评估药物的疗效、毒性和吸收代谢。以下是类器官装置在药物筛选中的几个主要应用：

1) 药物疗效评估

在类器官装置中, 可以将目标细胞或组织培养在合适的支架上, 并模拟其在体内的生理功能。通过给予患有相关疾病的类器官装置某种药物处理, 可以评估该药物对疾病模型的疗效。这有助于筛选出具有治疗潜力的药物, 并为进一步的临床研究提供初步依据[17]。

2) 药物毒性评估

类器官装置可以用于评估药物在人体内可能产生的毒性反应。通过将药物添加到类器官装置中, 研究人员可以观察和测量其对组织或细胞的毒性程度。这些结果可以用于决策是否继续开发该药物, 并为临床试验的设计提供参考依据[18]。

3) 药物代谢和吸收评估

类器官装置可以模拟人体内器官的代谢和吸收过程, 特别是肝脏和肠道。研究人员可以在类器官装置中测量药物的代谢产物和转运过程, 以评估药物的代谢稳定性和吸收性能。这对于药物的可行性评估和剂量设计非常重要[19] [20]。

4) 药物相互作用研究

通过将不同类型的类器官装置组合起来, 可以模拟多个器官之间的相互作用和药物的系统效应。这有助于研究药物在整个机体水平上的效应, 预测其在体内的药代动力学和药效学。

类器官装置在药物筛选中的应用可以更准确地模拟人体内的生理环境, 提供更可靠的药物效应评估和毒性评估, 从而加速药物研发过程, 降低开发成本, 并减少动物实验的需求。这种技术的应用还有助于个性化医疗的实现, 以提供更有效、安全和适应性强的药物治疗方案。

6. 类器官装置的应用前景与挑战

类器官装置作为一种新兴的技术, 具有广阔的应用前景。它可以提供更真实、可靠的人体器官模型, 有助于加速药物研发过程、个性化医疗的实现, 并为疾病研究和治疗策略的制定提供更准确的依据。然而, 类器官装置在应用中也面临一些挑战[21] [22]。

6.1. 类器官装置的应用前景

1) 药物研发加速: 类器官装置可以提供更接近真实情况的人体器官模型, 使药物筛选过程更准确、高效。这将有助于加速药物的研发和上市过程, 缩短研究周期, 并降低开发成本。

2) 个性化医疗: 通过使用患者自身的细胞或组织构建类器官装置, 可以为个体提供定制的医疗方案。这将有助于提供更适合患者特定情况的治疗策略, 提高治疗效果和生活质量。

3) 疾病研究与理解: 类器官装置可以模拟人体器官的结构和功能, 提供更深入的疾病模型。这有助于研究人员更好地理解疾病发展机制, 发现新的治疗靶点, 并开发创新药物和治疗方法。

6.2. 类器官装置面临的挑战

1) 模型精确性: 类器官装置的模型仍然是简化的近似, 无法完全复制真实器官的复杂性。因此, 在应用中需要进一步提高模型精确性和可靠性, 以更准确地预测药物的效果和副作用。

2) 技术标准化: 类器官装置的制备和操作方法尚未标准化。不同研究团队可能使用不同的方法和材料, 导致结果的可比性和可重复性不高。需要建立统一的技术标准, 促进数据共享和合作研究[23]。

3) 成本和规模化问题: 目前, 类器官装置的制备和维护成本较高, 并且很难进行大规模化生产。这限制了其在临床和药品工业中的广泛应用。需要降低制备成本, 提高装置的稳定性和可扩展性。

4) 伦理和法律问题: 类器官装置涉及使用人体细胞和组织, 涉及到伦理、隐私和知识产权等法律问题。需要建立相关的政策和法规, 确保合法、道德的应用, 并保护相关利益方的权益[24]。

总体而言，类器官装置在药物研发和医学领域具有巨大的潜力，但在实际应用中仍需克服技术挑战与伦理法律问题。随着技术的不断进步和政策环境的营造，类器官装置有望逐步成为重要的疾病研究、药物筛选和个性化医疗工具。

7. 结论

类器官装置的设计和应用具有重要性和巨大的潜力。它们可以提供更接近真实器官的模型，帮助加速药物研发过程、个性化医疗的实现，并为疾病研究和治疗策略的制定提供更准确的依据。

7.1. 重要性

类器官装置可以更准确地模拟人体内器官的结构和功能，提供更真实的生理环境。这对于药物筛选、毒性评估和药代动力学研究至关重要。它们还有助于开展疾病研究，深入了解疾病的发展机制，寻找新的治疗方法和靶点。此外，它们为个性化医疗提供了可能，可以为患者提供量身定制的治疗方案。

7.2. 潜力

类器官装置的潜力巨大，涉及到多个领域。在药物研发方面，它们可以提供更准确、可靠的药物效应和毒性评估，加速药物的上市进程。在个性化医疗方面，它们可以为患者提供更适合其特定情况的治疗策略，提高治疗效果。在疾病研究方面，它们有助于深入研究疾病发展机制，为疾病治疗和预防提供新的思路。

7.3. 发展方向

未来，类器官装置领域的发展将聚焦于以下几个方向：

- 1) 技术创新：需要通过技术创新提高模型的精确性、可重复性和可伸缩性。这将包括新的材料、生产方法和工程设计，以提高装置的稳定性和功能。
- 2) 跨学科合作：类器官装置的设计和应用需要跨学科合作，涉及生物学、工程学、药理学等多个领域的专家。这种合作有助于推动技术的跨领域融合，加速解决问题和取得突破。
- 3) 数据共享与标准化：建立数据共享平台和统一的技术标准，促进研究者之间的合作和交流，并提高数据的可比性和可重复性。
- 4) 法规和伦理：针对类器官装置的应用，需要建立相关的法规和伦理框架，确保合法、道德的研究和应用，并保护相关利益方的权益。

综上所述，类器官装置的设计和应用具有重要性和潜力。未来，通过跨学科合作和技术创新，我们可以期待这一领域取得更多突破和进展，为药物研发、个性化医疗和疾病研究带来更大的影响和改变。

参考文献

- [1] 王亚清, 陶婷婷, 秦建华. 类器官芯片[J]. 中国科学: 生命科学, 2023, 53(2): 211-220.
- [2] 莫少波, 管若羽, 张龙, 等. 类器官在临床医学中的应用和研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2023, 53(2): 221-237.
- [3] 张学红, 邓大君. 鉴定肿瘤驱动基因的实验模型[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2021, 37(5): 573-579.
- [4] 王海霞, 张聪, 邹冬玲. 类器官模型在肿瘤精准诊疗中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(6): 291-295.
- [5] Haghiashtiani, G., Qiu, K., Zhingre Sanchez, J.D., Fuenning, Z.J., Nair, P., Ahlberg, S.E., Iaizzo, P.A. and McAlpine, M.C. (2020) 3D Printed Patient-Specific Aortic Root Models with Internal Sensors for Minimally Invasive Applications. *Science Advances*, 6, eabb4641. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb4641>
- [6] 邵身民, 何清华, 王颖霞. 人工肝可行性研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2017, 34(3): 516-519.

- [7] Zhang, Y.S., Aleman, J., Arneri, A., Bersini, S., Piraino, F., Shin, S.R. and Dokmeci, M.R. (2017) From Cardiac Tissue Engineering to Heart-on-a-Chip: Beating Challenges. *Biotechnology Advances*, **36**, 941-953.
- [8] 申昕瑶, 崔勇, 张宇. 类器官装置在肝脏药代动力学研究中的应用进展[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(11): 1466-1470.
- [9] Verneti, L., Gough, A., Baetz, N., Blutt, S., Broughman, J.R., Brown, J.A. and Donowitz, M. (2017) Functional Coupling of Human Microphysiology Systems: Intestine, Liver, Kidney Proximal Tubule, Blood-Brain Barrier and Skeletal Muscle. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 44517. <https://doi.org/10.1038/srep44517>
- [10] 李晟仁, 吴蓉. 基于微流控技术的人工心脏研究进展[J]. 生物工程学报, 2020, 36(11): 2264-2271.
- [11] Takebe, T., Sekine, K., Enomura, M. and Koike, H. (2018) Engineering Processes and the Path toward Organ Regeneration. *Development*, **145**, dev156155.
- [12] Drost, J. and Clevers, H. (2018) Organoids in Cancer Research. *Nature Reviews Cancer*, **18**, 407-418. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0007-6>
- [13] Qiang, Y., Yao, N., Zuo, F., Qiu, S., Cao, X. and Zheng, W. (2023) Tumor Organoid Model and Its Pharmacological Applications in Tumorigenesis Prevention. *Current Molecular Pharmacology*, **16**, 435-447. <https://doi.org/10.2174/1874467215666220803125822>
- [14] Zhang, J., Wang, L., Song, Q., Xiao, M., Gao, J., Cao, X. and Zheng, W. (2022) Organoids in Recapitulating Tumorigenesis Driven by Risk Factors: Current Trends and Future Perspectives. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 2729-2743. <https://doi.org/10.7150/ijbs.70406>
- [15] 吴迪, 王守宝, 杜冠华. 心脏类器官的研究进展及在药物发现研究中的应用[J]. 药学学报, 2023, 58(4): 884-890.
- [16] 刘鹏, 李凯园, 王淑亚, 等. 心脏类器官研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2022, 49(4): 193-196.
- [17] 王雪冰, 杨丽萍, 王波. 类器官装置在药物研发中的应用及展望[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(9): 719-723.
- [18] 张静, 魏宇, 吴旺峰. 类器官装置在药物代谢与毒性研究中的应用[J]. 中国药物与临床, 2019, 39(10): 1780-1784.
- [19] 刘鸿渊, 王若帆, 李绪隆, 等. 消化系统类器官研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1332-1350.
- [20] 李晶晶, 柴佳丽. 类器官装置在中药药效评价中的应用[J]. 中国药事, 2018, 32(4): 431-434.
- [21] Chen, L., Wei, X., Gu, D., Xu, Y. and Zhou, H. (2023) Human Liver Cancer Organoids: Biological Applications, Current Challenges, and Prospects in Hepatoma Therapy. *Cancer Letters*, **555**, Article ID: 216048. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.216048>
- [22] 周晶, 谢社明, 梅海翔. 基于实验动物的肝脏组织培养技术应用现状和前景展望[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(43): 6783-6789.
- [23] 徐春, 赵梦蕊, 苏庆波. 类器官装置技术面临的挑战与前景展望[J]. 生物工程进展, 2018, 38(7): 147-151.
- [24] 毕彦琦, 赵梦蕊, 王运哲, 苏庆波. 类器官装置技术面临的挑战与对策[J]. 生物医学工程与临床, 2020, 26(6): 784-788.