

肝脏类器官的研究及应用进展

尹朝阳^{1,2,3}, 钟浩东^{1,2,3}, 林志^{1,2}, 屈哲^{1,2}, 杨艳伟^{1,2}, 李双星^{1,2}, 张頔^{1,2}, 任晓科^{1,2}, 赵曼曼^{1,2}, 周晓冰^{1,2*}, 霍桂桃^{1,2*}

1. 中国食品药品检定研究院安全评价研究所, 北京 100176
2. 药品监管科学全国重点实验室, 北京 100176
3. 中国药科大学 多靶标天然药物全国重点实验室, 江苏 南京 211198

摘要: 脂肪肝、肝硬化、肝癌和肝衰竭等肝脏疾病的高发病率和高复杂性对传统的研究模型提出了严峻挑战, 而肝脏类器官作为一种新型三维(3D)体外模型, 具有自主更新、分化和肝组织高度相似的特点, 能够高度模拟体内肝组织的生理结构和功能, 已成为肝脏疾病研究、药物研发、毒性评估等的重要工具。聚焦于肝脏类器官的研究进展和应用, 介绍肝脏类器官的定义、分类和核心优势, 梳理肝脏类器官在生理功能模拟、疾病模型构建、药物毒性评估、精准医疗以及再生医学方面的应用进展, 并且对当前肝脏类器官研究所面临的血管化不足、标准化缺失、监管与伦理规范不完善等问题进行深入分析, 旨在为肝脏类器官相关研究及其在非临床与临床应用的转化提供参考和指引。

关键词: 肝脏类器官; 疾病模拟; 药物毒性评估; 精准医疗; 再生医学

中图分类号: R965.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)08-2940-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.08.027

Research and application progress of liver organoids

YIN Chaoyang^{1,2,3}, ZHONG Haodong^{1,2,3}, LIN Zhi^{1,2}, QU Zhe^{1,2}, YANG Yanwei^{1,2}, LI Shuangxing^{1,2}, ZHANG Di^{1,2}, REN Xiaoke^{1,2}, ZHAO Manman^{1,2}, ZHOU Xiaobing^{1,2}, HUO Guitao^{1,2}

1. Institute for Safety Evaluation, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China
2. State Key Laboratory of Drug Regulatory Science, Beijing 100176, China
3. State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: The high incidence and complexity of liver diseases, including fatty liver disease, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and liver failure, pose significant challenges to traditional research models. As a novel three-dimensional (3D) *in vitro* model, liver organoids exhibit self-renewal and differentiation capabilities, closely mirroring the physiological structure and function of human liver tissue. They have emerged as an important tool for studying liver diseases, advancing drug development, and conducting toxicity assessments. This review focuses on recent progress and applications of liver organoids, introducing their definition, classification, and core advantages. It outlines advances in their use for simulating physiological functions, constructing disease models, evaluating drug toxicity, enabling precision medicine, and contributing to regenerative medicine. The article also provides an in-depth analysis of existing challenges, such as insufficient vascularization, lack of standardization, and incomplete regulatory and ethical frameworks. The aim is to offer reference and guidance for future research on liver organoids and to facilitate their translation into non-clinical and clinical applications.

Key words: liver organoids; disease modeling; drug toxicity assessment; precision medicine; regenerative medicine

肝脏是人体最大的内脏器官, 承担物质代谢、与功能的完整性对维持机体的稳态至关重要。然而, 由于受到药物损伤、病毒感染、酒精滥用、代

收稿日期: 2026-01-08

基金项目: 药品监管科学全国重点实验室课题(2025SKLDRS0325)

作者简介: 尹朝阳, 女, 硕士研究生, 研究方向为成药性评价技术与工程。E-mail: 3325071727@stu.cpu.edu.cn

*通信作者: 霍桂桃, 女, 博士, 主任药师, 研究方向为临床前药物安全性评价。E-mail: huoguitao@nifdc.org.cn

周晓冰, 女, 博士, 研究员, 研究方向为临床前药物安全性评价。E-mail: zhxb@nifdc.org.cn

谢紊乱或者饮食习惯等多种因素的影响^[1],脂肪肝、肝硬化、肝癌、肝衰竭等肝脏疾病的发病率逐年升高,并且上述疾病的病理机制复杂,存在显著的个体差异。肝脏疾病已经成为威胁全球公众健康的重要难题。目前,针对肝脏类疾病的研究模型主要以传统的细胞模型或者动物模型为主,都存在一定的局限性。就细胞模型而言,成本虽低,但是缺乏细胞与细胞之间的相互作用,并且长期培养的稳定性较差,难以研究复杂的疾病机制;而动物模型的构建耗时费力,并且存在种属与基因组间的差异^[2],难以开展药物的临床研究。

荷兰的 Hans Clevers 团队^[3]于 2009 年在体外三维(3D)器官培养领域取得重大突破,成功地在体外培养出有自我更新能力、能保持肠道腺绒毛状结构的小鼠肠道类器官。自此,类器官技术迎来快速发展,相继出现了脑、肠、肾、胃、肝、胰腺、胚胎

等类器官。在肝脏疾病研究领域,肝脏类器官的发展经历了多个阶段(图 1),主要凭借其自我更新分化、多细胞类型的特性,在一定程度上弥补了传统细胞模型或者动物模型的方法缺陷,逐渐成为疾病研究的重要工具。自“十三五”时期起,我国便对类器官领域展开系统性布局;进入“十四五”初期,类器官技术已被列入国家重点研发计划重点专项,为肝脏类器官的规范化、标准化发展奠定了坚实基础。2026 年 3 月发布的《“十五五”规划纲要(草案)》,更是首次将“类器官与器官芯片”明确列入国家战略科技攻关任务,标志着这一项颠覆性的前沿技术已从实验室基础研究阶段,正式迈入国家战略性新兴产业与未来产业的宏大蓝图之中。在此背景下,深入总结肝脏类器官的应用成果、剖析其面临的困境与挑战,对推动该技术从实验室走向临床,实现肝脏疾病的个性化治疗具有重要的理论与实践意义。

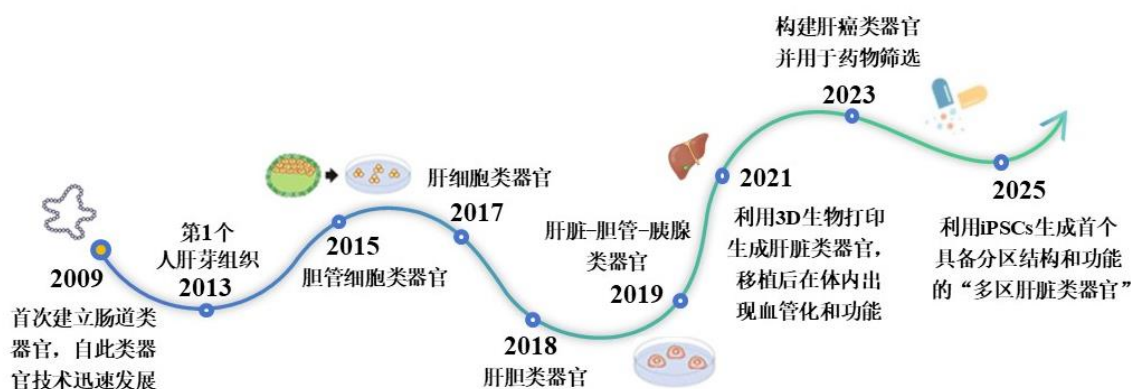


图 1 肝脏类器官的发展历程

Fig. 1 Development history of liver organoids

本文聚焦肝脏类器官研究的进展和应用,一方面深入探讨肝脏类器官在临床转化中的应用,尤其在生理功能模拟、疾病模型构建、药物毒性评估及精准医疗等实际应用中的最新成果;另一方面,进一步分析肝脏类器官在临床转化过程中面临的困境与挑战,旨在为肝脏疾病研究、药物研发与再生医学提供全新的参考与指引。

1 肝脏类器官概述

1.1 肝脏的生理结构及功能

肝脏位于人体右上腹,是由肝细胞、胆管上皮细胞、肝窦内皮细胞、肝星状细胞、Kupffer 细胞等多种细胞组成的复杂器官。肝细胞是肝脏内发挥主要功能的细胞,占肝脏细胞总数的 70%~80%,细胞间形成紧密连接并呈条索状排列,沿着肝血窦从

中央静脉向周围肝门静脉呈放射状分布形成肝板样结构。富含营养与氧气的血液经肝门静脉及肝动脉流入,通过肝血窦与肝细胞相互作用,在肝小叶内形成不同代谢分区,最终汇集到中央静脉流出^[4],而肝窦内丰富的血管与免疫细胞,共同构成了肝脏独特的 3D 微环境。肝脏作为体内最大的内脏器官,生理功能高度复杂,包括药物解毒、脂质代谢、蛋白质代谢、胆汁的合成与分泌、糖原贮存以及免疫防御、凝血因子合成等多种功能^[5]。

肝脏具有强大的再生能力,在部分切除或轻度损伤后,剩余肝细胞可通过增殖实现肝脏功能的恢复^[6]。但在某些情况下,当肝脏面临慢性损伤时,比如长期病毒感染、遗传性肝病、酒精中毒、代谢紊乱等,肝细胞再生能力下降,会出现病毒性肝炎、

代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD)、肝组织纤维化, 进而发展为肝硬化甚至肝癌以及肝衰竭^[7], 导致肝脏功能不可逆丧失, 危及生命。这些疾病的发生发展与肝脏微环境的失衡密切相关, 而传统研究模型难以精准模拟肝脏的复杂结构与生理功能, 因此构建能够模拟肝脏组织特征、细胞间相互作用的体外模型 (肝脏类器官) 非常重要, 这也凸显了其对攻克肝脏疾病的重要意义。

1.2 肝脏类器官

近年来, 随着影响人体健康的肝脏疾病发病率不断上升, 包括肝硬化、肝癌以及肝衰竭等。上述肝脏疾病预后差、致死率高等问题日益凸显, 这对肝病研究模型的结构与功能模拟的能力提出了更高要求。基于此, 肝脏类器官凭借其相较于传统细胞和动物模型的显著优势脱颖而出, 如其能够形成类似体内肝脏器官的 3D 组织结构、更接近体内肝细胞生长状态和功能、具有自我更新的能力和能够在体外长期培养并维持结构与功能的稳定性等特点, 成为肝脏及肝脏疾病研究领域的焦点。

肝脏类器官是由干细胞或组织衍生的 3D 细胞结构, 不仅能精准复刻肝脏的多种细胞类型、复杂组织结构, 同时能够模拟物质代谢、药物解毒、胆汁分泌等核心生理功能, 还能保留患者特异性的分子特征与疾病表型, 为疾病模型构建、药物筛选与毒性评估、个性化治疗和再生医学提供了全新的平台^[8]。根据干细胞分化来源不同, 肝脏类器官可分为 3 类: 一是人成体干细胞来源 [hSSCs, 包含肝祖细胞和富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 5 (LGR5⁺) 的专能干细胞]^[9], 肝祖细胞和 LGR5⁺ 干细胞可以从受损和健康的肝组织分离, 其中, LGR5⁺ 干细胞一般在受损的肝组织中被激活^[10], 该类细胞分化潜能相对局限, 但培养周期短, 功能稳定性强, 适用于药物筛选与毒性评价; 二是诱导多功能干细胞来源 (hiPSCs), 该类细胞分化过程较为复杂, 需要体外精确调控多种信号通路, 且分化效率和成熟度存在一定差异^[11]; 三是人胚胎干细胞来源 (hESCs), 该类细胞具有全能分化潜能, 理论上可通过模拟肝脏发育过程诱导分化为肝脏类器官, 适用于疾病建模与再生医学研究。

2 肝脏类器官的应用

2.1 生理功能模拟

在肝脏生理学研究, 肝脏类器官可以重现多种细胞类型, 包括肝细胞、胆管细胞和肝小叶等结

构, 为生理功能研究提供了理想平台^[12]。研究发现, 肝脏作为人体内代谢功能最为复杂的器官之一, 其不同肝细胞亚群在空间上呈分区排布, 各自承担着特定的生理功能。2025 年 4 月《Nature》杂志发表了一篇关于“多区肝脏类器官” (Multi-zonal liver organoids) 的研究, 是由 Takanori Takebe 团队^[13]利用 iPSCs 生成的世界首个具备分区结构和功能的“多区肝脏类器官” (mZ-HLOs), 其可以模拟人类肝脏从“门静脉到中央静脉”的功能性空间分布差异, 并发现在 mZ-HLOs 移植后可缓解动物模型的肝功能衰竭, 为模拟肝脏生理功能提供新的可能。同年, Toshiro Sato 团队^[14]借助抑瘤素 M (OSM) 激活信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3) 信号, 实现原代成人肝细胞在体外长期扩增, 并在分化后保留葡萄糖生成、尿素循环、胆汁酸代谢等功能, 构建出可基因编辑、可药物诱导的“功能型成人肝脏类器官”。此外, 2025 年 12 月, Meritxell Huch 团队^[15]首次从 28 名不同患者中成功构建人肝细胞类器官 (h-HepOrgs), 该类器官在体外实现了肝细胞的长期扩增, 并维持了患者特异性基因表达及胆小管结构与功能的体内组织特征。这几项发现都预示着肝脏类器官研究正在进入临床应用转化的新阶段。

2.2 疾病模型构建

肝脏类器官凭借其高度模拟体内肝脏生理结构与功能的特性, 已成为肝脏疾病建模的理想工具, 其不仅能够重现疾病的病理特征、解析发病机制, 而且可为治疗方案研发提供模型支撑。例如, MAFLD 是全球最普遍的慢性肝病, 如果未能及时诊断与干预, 病情将逐步进展, 严重的话其会从单纯脂肪肝进展为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH), 最终可能发展为肝细胞癌和肝纤维化。Ouchi 等^[16]开发了一种包含肝细胞样、肝星状细胞样及 Kupffer 细胞样细胞的肝脏类器官, 其在转录组与体内肝组织具有相似性, 通过游离脂肪酸 (FFA) 处理, 成功模拟了 NASH 的病理进程, 包括脂肪变性、炎症反应及纤维化, 还证实成纤维细胞生长因子 19 (FGF19) 可通过抑制活性氧生成来缓解该病理状态, 为 NASH 的疾病建模、个性化机制研究及药物筛选提供了新型工具。原发性肝癌 (PLC) 是全球癌症相关死亡的主要原因, 由于可用的治疗选择有限且肿瘤异质性, 急需新的治疗方法。东南大学顾忠泽教授团队^[17]对 66 例原发性肝癌临床样本进行培养, 成功构建出患者来源的原发性肝癌类器官

(PLCOs) 疾病模型, 该模型能够稳定保留原发肿瘤的基因突变与遗传特性, 为肝癌精准治疗方案筛选提供了可靠的体外疾病模型。

2.3 药物筛选与毒性评估

在药物研发和评估过程中, 肝毒性评估至关重要。药物研发之路并非一帆风顺, 许多药物在经过层层安全评估及检测后, 仍然可能在少数患者身上引发严重的免疫反应, 导致药物性肝损伤 (DILI)。这种罕见的免疫反应不仅给患者带来痛苦, 甚至可能导致药物的退市。传统动物实验存在成本高、周期长以及种属差异等问题, 而肝脏类器官在肝毒性筛查方面展现出巨大潜力。有研究者使用肝脏类器官测试了多种药物的肝毒性, 并探索了一些药物导致肝毒性的分子机制^[18]。中国科学院上海营养与健康研究所的丁秋蓉、李双团队^[19]通过诱导人多能干细胞定向分化, 构建人肝脏类器官作为 DILI 模型, 并用于筛选抗肝纤维化的化合物, 并验证了人肝脏类器官可模拟多种类型 DILI, 如脂肪变性、纤维化和免疫反应等。使用对乙酰氨基酚、氟尿苷、甲氨喋呤等工具化合物治疗后, 人肝脏类器官的表型发生变化, 且与药物安全性试验中的临床数据一致。该研究预示着人肝脏类器官在药物安全性测试和抗纤维化药物筛选中的巨大应用价值。此外, 美国辛辛那提儿童医院联合罗氏制药 (Roche)^[20]联合开发出一种可扩展、无基质的人肝脏类器官 (HLO) 微阵列平台, 该平台可精准模拟氯丙嗪的剂量相关性固有肝毒性, 更能特异性复现氟氯西林诱导的 HLA-B*57:01 限制性免疫介导损伤, 还能反映供体间免疫反应差异, 为药物固有肝毒性和免疫介导性肝毒性的临床前评估带来了创新思路。

2.4 精准医疗

精准医疗也称个性化治疗。肿瘤作为全球性的健康挑战, 其临床治疗手段主要为外科手术、放射及化学治疗、免疫疗法等。由于肿瘤存在显著的异质性, 同一治疗方案在不同患者中疗效差异明显, 因此推动精准医疗具有关键意义^[21]。2022 年 7 月, 中国抗癌协会发布了《类器官药物敏感性检测指导肿瘤精准治疗临床应用专家共识》, 该共识提出对于标准治疗无效或难以从常规推荐方案中获得疗效的患者, 推荐开展药物敏感性检测, 同时还明确了检测操作与报告编制的相关要求。2023 年, 复旦大学金山医院 Ji 等^[22]构建了包含 65 个样本的肝癌类器官生物样本库 (LICOB), 并通过基因组学、表

观基因组学、转录组学和蛋白质组学等多组学分析, 全面呈现了多种肝癌类型的组织学与分子特征。同时还研究不同亚型所对应的不同患者的预后, 在此基础上进行高通量药物筛选, 实现对肝癌临床常用药 (比如仑伐替尼) 响应的精准预测, 为肝癌的精准分型、个性化药物选择及联合用药方案制定提供了关键工具与依据。2025 年, 香港中文大学研究人员^[23]通过低生长因子培养基, 成功建立了肝细胞癌患者来源的肿瘤类器官 (PDTOs), 并结合 100 种药物的高通量筛选与药物基因组学分析, 揭示了 CTNNB1 突变通过 RPS6KA3 通路对色瑞替尼的敏感性, 并通过临床案例证实该类器官模型可指导晚期肝癌患者的个体化用药, 延长患者生存期, 显著提升精准治疗效果, 证明了该类器官模型在精准医疗中的预测价值和可行性。

2.5 再生医学

肝脏先天具备较强的自我修复与再生能力^[24], 因此在再生医学领域展现出极具潜力的应用价值, 为终末期肝病、胆管疾病等难治性病症提供了新的解决方案。Huch 等^[10]通过将成年干细胞 (ASCs) 衍生的小鼠肝脏类器官移植到酪氨酸血症 I 型小鼠模型中, 成功提高了生存率。同时, Sampaziotis 等^[25]开发了一种从人肝外胆管分离并体外扩增肝外胆管细胞类器官 (ECOs) 的方法, 他们将 ECOs 移植到小鼠体内后修复胆管内皮和重构胆囊, 使小鼠长期存活且无并发症。此外, 2025 年天津医科大学等团队研究人员^[26]将成人干细胞来源的肝类器官与诱导多能干细胞来源的血管类器官共培养, 构建了具有血管网络的肝微组织, 移植后可与宿主血管吻合, 在急性肝衰竭小鼠模型中促进了肝细胞成熟并显著增强了治疗效果。同年, 上海交通大学医学院附属仁济医院团队^[27]成功将人类原代肝细胞通过化学重编程转化为可扩增的肝细胞衍生肝祖样细胞 (HepLPCs), 开展了首例人体临床试验, 部分肝硬化患者经肝动脉输注 HepLPCs 后未出现严重不良反应, 证实了其在肝硬化治疗中的安全性和可行性。这些发现揭示了肝脏类器官在再生医学中的广阔应用前景, 为疾病的治疗贡献了新的解决方案。

3 肝脏类器官研究的困境

尽管肝脏类器官在临床转化应用中取得了显著进展, 但目前研究仍然存在缺点与不足, 主要集中在血管化结构与功能、标准规范与质量控制、监管政策与伦理规范等方面。

3.1 血管化结构与功能

肝脏是高度血管化的器官,丰富的血管网络不仅为肝细胞提供氧气与营养物质,还参与了代谢产物的转运及免疫细胞的迁移过程。然而,目前研究者培养的肝脏类器官大多缺乏完整的血管化网络,无法构建肝动脉、门静脉、肝静脉组成的分级血管网络,无法完全模拟正常肝脏在体内的复杂环境,只能形成简单的血管腔结构,导致培养的肝脏类器官不能生长太大,同时其内部胆管化程度也比较低^[28],这极大地限制了其体外的长期培养,同时也影响体内移植后的存活率与生理功能。比如,在体外培养中,肝脏类器官的大小通常控制在数百微米以内。当直径过大时会由于氧气和营养物质供应不足而导致代谢效率低下,甚至内部细胞发生凋亡,难以形成更大规模的功能组织。

目前,研究人员正在积极探索多种方法来解决血管化问题,如与内皮细胞共培养、添加血管生成因子和利用 3D 生物打印技术构建血管网络等。例如,Kang 等^[29]利用预设挤压 3D 生物打印技术,构建了具有多尺度血管化结构的肝小叶模型。

3.2 标准规范与质量控制

肝脏类器官的标准规范与质量控制是实现规模化应用与临床转化的重要前提,但目前该领域仍然缺乏统一的标准与规范。由于不同实验室在肝脏类器官的构建策略、体外培养条件设定和核心指标检测体系上有着明显的区别,这直接造成了实验数据结果的重复性和可比性较差^[9]。具体来说,在类器官培养过程中,试验的设计、培养环境的控制(如温度、湿度、气体环境)、培养基的种类和购买渠道、生长因子种类和具体浓度配比的选择、营养物质添加的时间和次序及评价类器官大小、形态、功能和结构等检测指标,甚至包括操作人员的手法,是否经过长期的专业训练等,都会造成肝脏类器官的构建效率、结构与功能稳定性参差不齐、批次之间差异大、标准化缺失和质量评价体系不完善,制约其大规模的生产应用。

2024 年,青岛大学王栋和李菁团队参与海尔国际细胞库领衔起草的《人肝内胆管癌类器官培养与鉴定》(标准编号 T/QMHPA 001—2024)团体标准获批准发布。同年,清华大学附属北京清华长庚医院组织牵头撰写的《基于人源肝脏类器官的药物肝脏毒性评价技术》(标准编号 T/CRHA 052—2024)团体标准也成功落地,成为肝脏类器官应用于药物安

全性评价领域的首个团体标准。但值得注意的是,当前类器官领域的标准化建设仍大多停留在团体标准、行业标准层面,要实现该技术的合规化、规模化应用,亟需推动标准体系向国家标准乃至国际标准迈进。

3.3 监管政策与伦理规范

肝脏类器官的临床转化应用涉及诸多的监管与伦理问题,目前相关的监管政策与伦理规范仍不完善,制约了其快速发展。在监管方面,肝脏类器官作为一种新型生物制品,当用于细胞治疗或组织工程时,可被归类为先进治疗医药产品(ATMPs)。肝脏类器官的临床应用需要符合药品监督管理部门的相关规定,但目前全球范围内专门针对肝脏类器官的监管政策与技术指南较少。在伦理方面,肝脏类器官的构建涉及干细胞的使用,尤其是人来源的胚胎干细胞的使用面临着伦理争议。例如,当肝脏类器官来源于人类细胞时,捐赠者应该明确了解其细胞的研究场景,需要知情同意和做到隐私保护^[9],或者将其移植到动物体内进一步实验时,是否引起动物“人化”的担忧。2025 年 7 月,美国约翰斯·霍普金斯大学研究团队^[30]构建了全球高度模拟胎儿大脑的多区脑类器官(MRBOs)模型,这是否又会引起“人意识雏形”的争议。这些问题都需要伦理委员会的严格审查与规范。为促进我国类器官相关基础研究的规范化和健康发展,2025 年 4 月我国科学技术部官网正式公布《人源类器官研究伦理指引》,该指引对干细胞、人源类器官等关键技术语进行了明确的定义。这既为科研人员划定了伦理红线,也为我国类器官基础研究的规范化、可持续化发展提供了关键的制度保障,为后续监管政策的完善奠定了伦理基石。

4 结语与展望

肝脏类器官具有在体外模拟真实器官的 3D 结构,多细胞类型和自我更新分化的特性,因此在肝脏疾病的研究领域展现出广阔的前景和重要的临床转化价值。但是作为一项新兴的前沿技术,当前肝脏类器官的研究仍存在许多不足。针对于存在的困境,未来肝脏类器官的研究可以从以下几个方面展开。其一,进一步攻克血管化难题,提升其体外功能稳定性与体内移植存活率。已有研究表明可以通过多细胞共培养形成血管网络、采用生物打印构建血管结构或者利用微流控设备模拟血管环境等策略,从而产生血管化肝脏类器官^[31]。其二,完善

标准化和质量控制体系,比如多中心联合建立类器官生物样本库与标准化操作流程,实现不同实验室内可重复的药敏检测结果,为临床精准用药指导奠定坚实的基础^[32]。其三,多个研究团队已建立类器官培养的操作规范和鉴定标准,部分成果已转化为团体标准,接下来要加快推动团体标准向国家标准升级,同步参与国际标准制定。其四,健全肝脏类器官的相关监管法规和伦理指南,保障研究数据的合规性与可持续性;同时,积极引入其他技术,将肝脏类器官与类器官芯片、单细胞测序、人工智能等技术深度融合,开发高通量药物筛选平台。此外,充分利用类器官来源于患者自身的优势,开展前瞻性的临床研究,并验证其用于个性化药物治疗与疗效预测的可行性等,全面助力人类生命健康。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 景思佳,郑慧琳,张蕾. 肝脏类器官的研究进展 [J]. 中国生物医学工程学报, 2021, 40(2): 237-246.
Jing S J, Zheng H L, Zhang L. Advances in the development of liver organoids [J]. Chin J Biomed Eng, 2021, 40(2): 237-246.
- [2] Mariotti V, Strazabosco M, Fabris L, et al. Animal models of biliary injury and altered bile acid metabolism [J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2018, 1864(4): 1254-1261.
- [3] Sato T, Vries R G, Snippert H J, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche [J]. Nature, 2009, 459(7244): 262-265.
- [4] 李春,章正涛,董双舒,等. 肝脏类器官的应用 [J]. 中国科学: 生命科学, 2023, 53(2): 175-184.
Li C, Zhang Z T, Dong S S, et al. Applications of liver organoids [J]. Sci Sin Vitae, 2023, 53(2): 175-184.
- [5] Arias I M, Alter H J, Boyer J L, et al. *The Liver: Biology and Pathobiology* [M]. 6th Ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd., 2020: 1-13.
- [6] Li W P, Li L, Hui L J. Cell plasticity in liver regeneration [J]. Trends Cell Biol, 2020, 30(4): 329-338.
- [7] Messina A, Luce E, Hussein M, et al. Pluripotent-stem-cell-derived hepatic cells: Hepatocytes and organoids for liver therapy and regeneration [J]. Cells, 2020, 9(2): 420.
- [8] Brooks A, Liang X W, Zhang Y L, et al. Liver organoid as a 3D *in vitro* model for drug validation and toxicity assessment [J]. Pharmacol Res, 2021, 169: 105608.
- [9] 李星星,李亮. 肝脏类器官在药物筛选中的前沿进展: 技术突破与临床转化 [J]. 中国细胞生物学学报, 2025, 47(9): 2387-2399.
Li X X, Li L. Advancements in liver organoid technology for Drug Screening: Progressing from innovations to clinical applications [J]. Chin J Cell Biol, 2025, 47(9): 2387-2399.
- [10] Huch M, Dorrell C, Boj S F, et al. *In vitro* expansion of single Lgr5⁺ liver stem cells induced by Wnt-driven regeneration [J]. Nature, 2013, 494(7436): 247-250.
- [11] Olgasi C, Cucci A, Follenzi A. iPSC-derived liver organoids: A journey from drug screening, to disease modeling, arriving to regenerative medicine [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 6215.
- [12] 纪留芸,丁岩汀,何志远,等. 肝类器官的应用研究进展 [J]. 生命科学, 2025, 37(10): 1331-1338.
Ji L Y, Ding Y T, He Z Y, et al. Advances in the application research of hepatic organoids [J]. Chin Bull Life Sci, 2025, 37(10): 1331-1338.
- [13] Al Reza H, Santangelo C, Iwasawa K, et al. Multi-zonal liver organoids from human pluripotent stem cells [J]. Nature, 2025, 641(8065): 1258-1267.
- [14] Igarashi R, Oda M, Okada R, et al. Generation of human adult hepatocyte organoids with metabolic functions [J]. Nature, 2025, 641(8065): 1248-1257.
- [15] Yuan L, Dawka S, Kim Y, et al. Human assembloids recapitulate periportal liver tissue *in vitro* [J]. Nature, 2026, 650(8101): 438-449.
- [16] Ouchi R, Togo S, Kimura M, et al. Modeling steatohepatitis in humans with pluripotent stem cell-derived organoids [J]. Cell Metab, 2019, 30(2): 374-384.e6.
- [17] Rao J H, Song C, Hao Y Y, et al. Leveraging patient-derived organoids for personalized liver cancer treatment [J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(13): 5363-5374.
- [18] 王若彤,王欣,沈波. 类器官在肿瘤转化医学中的应用和进展 [J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(11): 1105-1114.
Wang R T, Wang X, Shen B. Application and progress of organoids in tumor translational medicine [J]. China Oncol, 2022, 32(11): 1105-1114.
- [19] Wu X S, Jiang D C, Yang Y, et al. Modeling drug-induced liver injury and screening for anti-hepatofibrotic compounds using human PSC-derived organoids [J]. Cell Regen, 2023, 12(1): 6.
- [20] El Abdellaoui Soussi F, Brusilovsky M, Buck E, et al. Autologous organoid-T cell co-culture platform for modeling of immune-mediated drug-induced liver injury [J]. Adv Sci, 2025, 12(43): e08584.
- [21] 崔巍,雷颖,康克清,等. 类器官在肿瘤研究中的应用

- 进展 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2024, 40(12): 1311-1315.
- Cui W, Lei Y, Kang K Q, et al. Application progress of organ-like in tumor research [J]. Chin J Clin Exp Pathol, 2024, 40(12): 1311-1315.
- [22] Ji S Y, Feng L, Fu Z L, et al. Pharmaco-proteogenomic characterization of liver cancer organoids for precision oncology [J]. Sci Transl Med, 2023, 15(706): eadg3358.
- [23] Wong A M, Huang H, Wong A M, et al. Patient-derived organoids inform pharmacogenomic vulnerabilities in liver cancer [J]. JHEP Rep, 2025, 7(7): 101426.
- [24] Wei S S, Tang J C, Cai X J. Founder cells for hepatocytes during liver regeneration: From identification to application [J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(15): 2887-2898.
- [25] Sampaziotis F, Justin A W, Tysoe O C, et al. Reconstruction of the mouse extrahepatic biliary tree using primary human extrahepatic cholangiocyte organoids [J]. Nat Med, 2017, 23(8): 954-963.
- [26] Zhu L Y, Liu S, Yang Z Z, et al. Construction of vascularized liver microtissues recapitulates angiocrine-mediated hepatocytes maturation and enhances therapeutic efficacy for acute liver failure [J]. Bioact Mater, 2025, 50: 525-539.
- [27] He K, Zhu X J, Shi Y P, et al. Treatment of liver cirrhosis using hepatocyte-derived liver progenitor-like cells: A prospective, open-label, single-arm, safety trial [J]. Cell Discov, 2025, 11: 88.
- [28] 林丽, 雷妙, 林佳漫, 等. 肝脏类器官的研究进展及应用 [J]. 中国科学(生命科学), 2023(2): 185-195.
- Lin L, Lei M, Lin J M, et al. Advances and applications in liver organoid technology [J]. Sci Sin Vitae, 2023(2): 185-195.
- [29] Kang D G, Hong G, An S, et al. Bioprinting of multiscaled hepatic lobules within a highly vascularized construct [J]. Small, 2020, 16(13): 1905505.
- [30] Kshirsagar A, Mnatsakanyan H, Kulkarni S, et al. Multi-region brain organoids integrating cerebral, mid-hindbrain, and endothelial systems [J]. Adv Sci, 2025, 12(33): e03768.
- [31] Kim H J, Kim G, Chi K Y, et al. In vitro generation of luminal vasculature in liver organoids: From basic vascular biology to vascularized hepatic organoids [J]. Int J Stem Cells, 2023, 16(1): 1-15.
- [32] 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.

[责任编辑 刘东博]